

THESIS

MARBURG

1965

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Eine Untersuchungsmethode
zur gleichzeitigen Bestimmung
der Leistung und des Substratverbrauches
isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe
unter pharmakologischen Einwirkungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Karin Müller

aus Glauchau

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Eine Untersuchungsmethode
zur gleichzeitigen Bestimmung
der Leistung und des Substratverbrauches
isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe
unter pharmakologischen Einwirkungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Karin Müller

aus Glauchau

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 23. Februar 1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Hensel

Referent: Prof. Dr. med. M. Siess

Correferent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I <u>Einleitung</u>	1
II <u>Methodik</u>	3
1. Untersuchungsmaterial	4
2. Nährlösungen	4
3. Messung der Arbeit des Herzvorhofs	5
4. Messung der Decarboxylierung von uniform markierter C ¹⁴ -Glukose und C ¹⁴ -β-Hydroxy- buttersäure mit der Ionisationskammer von CARY und einem Direktschreiber	11
5. Verwendete Substanzen	24
III <u>Versuchsergebnisse</u>	
1. Versuche zur Beeinflussung der Arbeits- leistung des Vorhofs	26
2. Decarboxylierung aus dem Kohlenhydrat- stoffwechsel	30
3. Decarboxylierung aus dem Fettsäurestoff- wechsel	39
4. Beeinflussung der Decarboxylierung aus C ¹⁴ -Glukose oder C ¹⁴ -β-Hydroxybuttersäure durch Agentien	41
IV <u>Diskussion</u>	
1. Bestimmung der Leistung des Herzvorhofs	47
2. Bestimmung der Decarboxylierung aus C ¹⁴ - markierter Glukose und β-Hydroxybutter- säure	47
3. Beeinflussung der Arbeitsleistung des Herzvorhofes	51
V <u>Zusammenfassung</u>	55
VI <u>Literaturangaben</u>	57



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I Einleitung

Eine pharmakologische Beeinflussung der Herztätigkeit ist auf verschiedene Weise möglich, einmal durch Beeinflussung der Frequenz und zum anderen der Kontraktionskraft. Wir kennen eine ganze Reihe von Arzneimitteln, die solche Wirkungen am lebenden Tier und am überlebenden, isolierten Herzvorhofpräparat hervorbringen. Eine dritte Möglichkeit, die Beeinflussung des Herzstoffwechsels, ist wesentlich schwieriger zu erfassen. Nach Wollenberger ist das Herz ein "omnivorous organ", das fähig ist, die verschiedensten "Brennstoffe" aus dem Coronarblut in seinen Stoffwechsel einzubeziehen, während im Hungerzustand bevorzugt die Fettsäuren herangezogen werden (Olson 1959). Nach den Untersuchungen von Bing wird der Energieumsatz des Herzens zu 64 % von Fettsäuren gedeckt. Bisherige Untersuchungen von Einwirkungen auf den Herzstoffwechsel befaßten sich vorwiegend mit Substratverbrauch und Sauerstoffausnutzung am lebenden Tier, wobei die Werte aus dem Coronarblut gewonnen wurden. Am isolierten Katzenpapillarmuskel wurden von Lee und Mitarbeitern gleichzeitig Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch unter Einwirkung von Herzglykosiden untersucht. Andere Autoren (Wollenberger, Reiter) beobachteten Atmung und Glykolyse von Herzmuskelschnitten in der Warburg-Apparatur. Um die Besonderheiten des Herzstoffwechsels - die verschiedene Verbrennung der angebotenen Substrate aus dem Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel - zu erfassen, wurde im folgenden unternommen, eine Versuchsanordnung auszuarbeiten, die es ermöglicht, die Verbrennung C^{14} -markierter Substrate zu $C^{14}O_2$ durch isolierte Meerschweinchenherzvorhöfe zu registrieren und gleichzeitig die geleistete Arbeit zu berechnen. Der Vorteil der Methode liegt darin, daß man Einflüsse von Pharmaka auf den Fett-, Kohlenhydrat- oder Eiweißstoffwechsel des Herzens getrennt untersuchen kann und dabei gleichzeitig die Möglichkeit hat, den Nutzeffekt bzw. Änderungen desselben zu beobachten. Von Nachteil ist, wie bei jedem isolierten Organ, daß wegen der O_2 -Grenzschichtdicke, die bei Herzvorhöfen von Meerschweinchen an manchen Stellen überschritten wird, mit anoxischen

Innenzonen zu rechnen ist und dadurch von allem bei der Berechnung des Nutzeffektes gegenüber den Verhältnissen in vivo geringere Werte zu erwarten sind.

Wie frühere Untersuchungen des Kreatinphosphatgehaltes, der Adeninnukleotide sowie der Ubichinone (Siess; Kunz, Schmid, Siess; Hoffmann, Schmid, Kunz u. Siess) ergeben haben, sind die Gehalte dieser Stoffe im Herzvorhof etwas niedriger als in der Ventrikelmuskulatur. Dies kann nur zum Teil auf die genannten anoxischen Bedingungen gewisser Zonen zurückgeführt werden. Auch in frisch präparierten Herzvorhöfen ist der Gehalt an Adeninnukleotiden zum Beispiel niedriger als in der Ventrikelmuskulatur. Nach allen bisherigen Untersuchungen und Beobachtungen bestehen im Stoffwechsel des Herzvorhofs gegenüber der Ventrikelmuskulatur jedoch keine qualitativen, höchstens quantitative Unterschiede. Als spontan schlagendes Präparat zogen wir daher dem künstlich gereizten Papillarmuskel, dessen Grenzscheidendicke auch nicht gewährleistet ist, den isolierten Meerschweinchenherzvorhof vor.

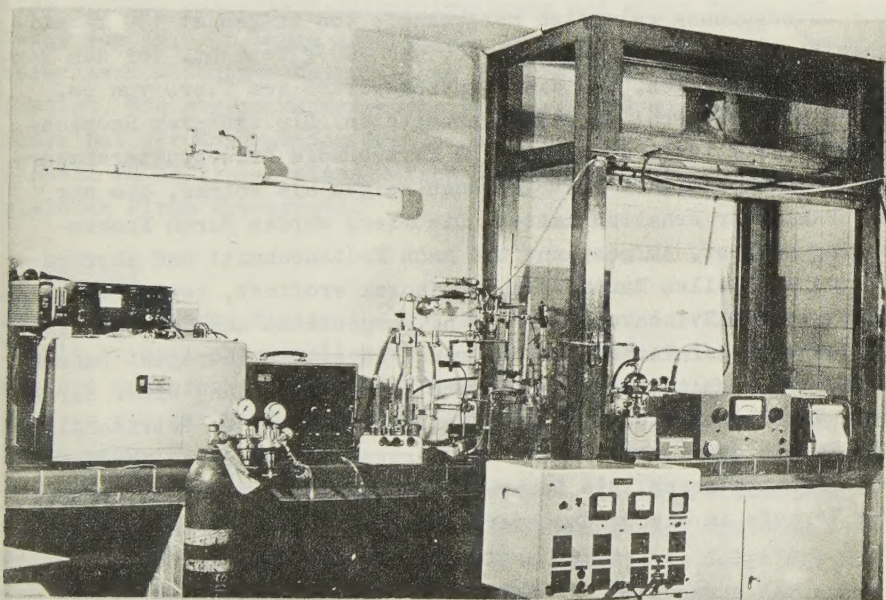
II Methodik

In unserer Apparatur wurden prinzipiell zwei verschiedene Vorgänge gleichzeitig registriert: einmal die mechanische Kontraktionsarbeit, die sich herleitet aus der Aufzeichnung der Amplitude bei verschiedener Vorbelastung und der Frequenz des Vorhofs, und zum anderen die Decarboxylierung aus C^{14} -markierten Substraten.

2

1

6 7 9 10 11



4

5

3

Abb. 1: Übersicht über die gesamte Anlage

Kontraktionsamplituden- und Frequenzregistrierung:

1. Dehnungsmeßstreifen, Meßbrücke, Philips-Direktschreiber (2-Kanal-Breitband)
2. Ratemeter Philips zur Frequenzregistrierung
3. Stimulator Eppendorf für künstliche Reizung des Vorhofs

Messung der $C^{14}O_2$ aus radioaktiv markierten Substraten:

4. Gasdurchfluß-Regulation mit Hilfe eines Rotameters (Rotameter Mfc. Co. Ltd., England)
5. geschlossene Fritte in thermoreguliertem Wasserbad
6. mit Silicagel und $CaCl_2$ gefülltes U-Röhrchen zur Trocknung des Gasstromes
7. Ionisationskammer Cary

8. Kaliumhydroxydgefüllte Waschflasche (nicht sichtbar) zur Absorption von CO_2
9. Ableitung des gereinigten Gasgemisches in den Abzug
10. Messung der Ionisationsstärke durch ein Vibrating Reed Electrometer der Fa. Cary
11. Registrierung der Ausschläge auf einem Direktschreiber der Fa. Texas Instruments Inc.

1. Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung gelangten Herzvorhöfe von insgesamt 130 männlichen Meerschweinchen zwischen 300 und 500 g Gewicht. Bei den Versuchen zeigte sich, daß die Vorhofpräparate der Tiere von ca. 400 g Gesamtgewicht am besten arbeiteten. Die früheren Beobachtungen bestätigten sich, daß die Herzvorhöfe frischfütterernährter Tiere kräftigere Kontraktionen zeigen als solche, die nur Trockenfutter erhalten hatten. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, aufgespannt und nach Medianschnitt und Abpräparieren des Felles Bauchhöhle und Thorax eröffnet, zwei Situationsfäden an den Vv. cavae sup. et inf. angebracht und der Ventrikel in der Nähe der Vorhof-Kammer-Grenze in situ abgetragen. Danach wurde das verbliebene Vorhofgewebe unter Vermeidung einer Berührung des Sinusknotens aus dem Thorax gelöst und in Petrischälchen mit Tyrodelösung alles nicht zum Herzvorhof gehörende Gewebe vorsichtig abgetragen. Die Dauer der Präparation bis zum Einbringen des Vorhofs in die O_2 -durchperlte Fritte betrug ca. 10 Minuten.

2. Nährlösungen

Als Nährlösung wurde die von Tyrode angegebene Mischung in normaler Zusammensetzung (n-Tyrode) verwendet, wobei mit Carbogengemisch (95% O_2 , 5% CO_2) durchperlt wurde. Der pH betrug hierbei 7,1 - 7,2 (geprüft mit dem pH-Meter der Fa. Knick). In einem Teil der Versuche wurde statt des Bicarbonat-Phosphat-Puffers ein reiner Phosphatpuffer in der Endkonzentration m/150 mit folgender Zusammensetzung verwendet: Na_2HPO_4 und KH_2PO_4 im Verhältnis 8 : 2, pH 7,2 (Phosphatpuffer nach Sörensen).

Die Temperatur der Nährlösung wurde in einem Wasserbad mit Ther-

moregulation auf 30° C eingestellt, sofern nicht für reine Stoffwechselversuche die Temperatur auf 37° C einreguliert wurde.

3. Messung der Arbeit des Herzvorhofs

Die Herzvorhöfe wurden an einem Ende fixiert und die Aktion über eine Serfine aus Platin-Silber-Legierung und einen Faden auf eine Feder von 16,5 cm Länge übertragen. Am fixierten Ende der Feder waren zwei Dehnungsmeßstreifen an der Ober- und Unterseite befestigt, die gegeneinandergeschaltet waren und die Dehnung der Feder bei der Kontraktion des Vorhofs über eine Philips-Meßbrücke (Modell PR 93/2) auf einen 2-fach Direktschreiber (Breitband) der gleichen Firma übertragen.

a Eichung

Zur Eichung wurde hinter dem Zeiger der Feder eine Millimeterskala mit Spiegel zur parallaxfreien Ablesung der Auslenkung des Zeigers angebracht und die Dehnung der Feder mit angehängten Gewichten von der Nullage aus auf die Skalenteile der Meßbrücke bezogen (Abb. 2, .S. 6).

Insgesamt wurden 3 Meßreihen durchgeführt, die übereinstimmend eine lineare Beziehung zwischen Weg und angelegter Spannung der Feder ergaben. In dem für uns wichtigen Meßbereich folgt die Feder also dem physikalischen Gesetz, daß die Auslenkung der angelegten Kraft proportional geht (Abb. 3, S. 6; Tab. I a S. 7).

Tabelle I b

Spannungs- änderung Δ mg	entstehende Auslenkung der Feder Δ s mm	Skalenteile der Meßbrücke Δ A	Höhe des Ausschlages d.Oszilloskript in mm	
			Empfindlichkeit 3×10^{-1}	1×10^{-1}
1000	1,62	81,0	42	-
500	0,81	40,5	21	63
100	0,162	8,1	4,2	12,6

Eichung des Dehnungsmessstreifens.

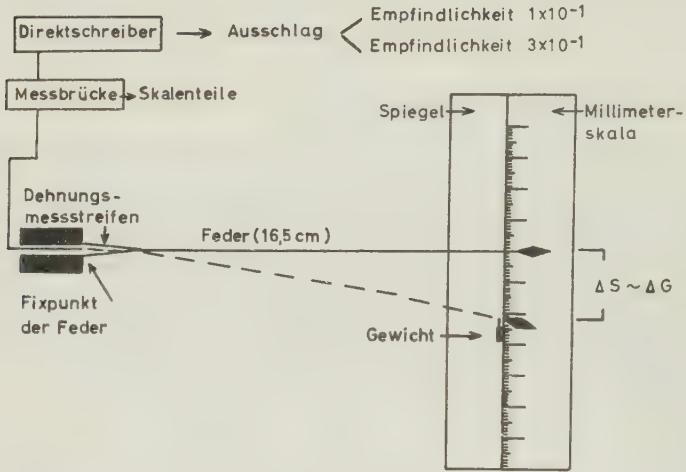


Abb. 2: siehe Text

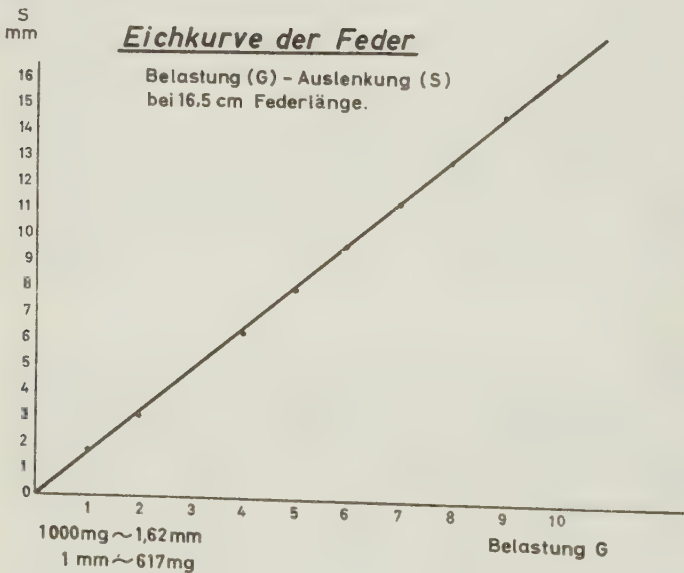


Abb. 3 : siehe Text

Tabelle I a: Eichung der Feder

Belastung Gramm	1. Messung			2. Messung			3. Messung		
	Ausschl. d. Zeigers mm	D	Sk. Meßbr.	Ausschl. d. Zeigers mm	D	Sk. Meßbr.	Ausschl. d. Zeigers mm	D	Sk. Meßbr.
0	0		6172	0		6169	0		6175
2	3,0	3,0	6015	2,9	2,9	6013	3,0	3,0	6015
4	6,2	3,2	5855	6,1	3,2	5850	6,3	3,3	5853
5	7,9	1,7	5769	7,9	1,8	5767	8,0	1,7	5770
6	9,6	1,7	5692	9,5	1,6	5688	9,7	1,7	5688
7	11,2	1,6	5607	11,1	1,6	5602	11,3	1,6	5605
8	12,9	1,7	5526	12,9	1,8	5521	13,0	1,7	5524
9	14,6	1,7	5447	14,5	1,6	5442	14,7	1,7	5443
10	16,2	1,6	5362	16,1	1,6	5363	16,3	1,6	5365
		16,2	810		16,1	806		16,3	810

Mittelwert der Wegmessung:

1. Messung	10 g = 16,2 mm
2. " "	10 " = 16,1 " "
3. " "	10 " = 16,3 " "
Σ	30 g = 48,6 mm
	10 " = 16,2 " "
	1 " = 1,62 " "

1,62 mm Auslenkung des Zeigers
pro 1 g Belastung

Mittelwert der Skaleneichung:

1. Messung	10 g =	810 Skalenteile
2. "	10 " =	806 "
3. "	10 " =	810 "
	30 g =	2426 Skalenteile
	10 " =	808,6 "

80,86 Skalenteile der Meßbrücke entsprechen 1 g Belastung

Für den Dehnungsmeßstreifen ergab sich damit pro 1000 mg Belastung ein mittlerer Ausschlag von 81 Skalenteilen der Meßbrücke und 1,62 mm Auslenkung. Die verwendeten Gewichte wurden vorher auf einer Mikrowaage kontrolliert. Die Abweichungen im angegebenen Gewicht waren bei allen kleiner als 1 %.

b Frequenzschreibung

Die Frequenz der Herzvorhöfe wurde durch Abnehmen der Einzelimpulse hinter der Meßbrücke über ein Ratemeter der Firma Philips integriert und im 2. Kanal des Direktschreibers parallel zu den Kontraktionsamplituden registriert. Nur bei sehr kleinen Amplituden reichte die Impulsgröße für das Ratemeter nicht mehr aus. Eine Verschiebung der Ausschläge der Kontraktionsamplitude durch Ein- oder Ausschalten der Frequenzregistrierung wurde nicht beobachtet. Die Eichung der Frequenzschreibung ergab lineare Beziehungen im Bereich zwischen 0 und 250 Schlägen pro Minute, Genauigkeit der Ablesung ± 2 Schläge pro Minute.

Die Papiergeschwindigkeit des Philips-Oszilloskript konnte mit Hilfe verschiedener Zahnräder in verschiedenen Stellungen variiert werden. Wir verwendeten ausschließlich das Rad 15, mit dem in Stellung 1/400 die Papiergeschwindigkeit 13,5 cm/Stunde

"	"	1/20	"	"	270,0	"	"
---	---	------	---	---	-------	---	---

betrug.

c Künstliche Reizung des Vorhofs

In einzelnen Versuchen, in denen die Spontanitätigkeit des Vorhofs infolge niedriger Frequenz gering oder arrhythmisch war, benutzten wir das Reizgerät STIMULATOR der Firma Netheler u. Hinz, Hamburg, um den Vorhof zu rhythmischer Tätigkeit mit gleichmäßig hoher Amplitude zu bringen. Je nach Ansprechbarkeit des Vorhofs auf die elektrische Reizung wurden Frequenz, Dauer, Stärke und Anstiegssteilheit der Impulse getrennt voneinander reguliert. Normalerweise sprachen die Herzvorhöfe bei einer Frequenz zwischen 60 und 180/min. auf Reize von 5 mA Stärke und 1-2 msec Dauer an.

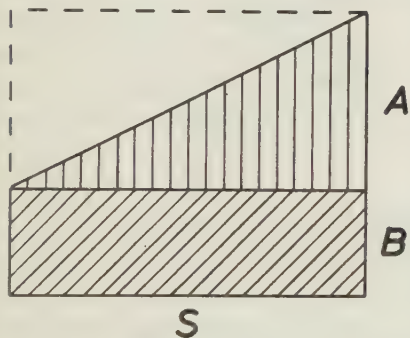
5d Berechnung der Herzvorhofleistung

Entsprechend der Registrierung über eine Feder setzt sich die Gesamtarbeit pro Schlag aus der vorgelegten Grundspannung und dem Weg, der mit dieser Kraft zurückgelegt wird, zusammen. Da mit zunehmendem Weg die Spannung in unserem Meßbereich entsprechend dem Federgesetz linear zum Weg ansteigt, ist die Gesamtarbeit des Herzvorhofs:

$$\text{Arbeit/Schlag} = \text{vorgelegte Spannung} \times \text{Weg} + \frac{\text{tatsächl. Kontraktionsarbeit} \times \text{Weg}}{2}$$

Berechnung der Arbeit der Kontraktion bei halbisometrischer Registrierung mit einer Feder.

$$\text{Arbeit/Schlag} = B \cdot S + \frac{A \cdot S}{2} [\text{cm} \cdot \text{g}]$$



A = Kontraktionsamplitude

B = Vorspannung

S = Weg

$S \sim A$

Abb. 4

Die Herzleistung berechnet sich somit aus:

$$\text{Leistung/min.} = \text{Arbeit/Schlag} \times \text{Frequenz/min.}$$

Beispiel der Berechnung

Gewicht des Vorhofs 135 mg

Kontraktions- amplitude A mm ($E = 3 \times 10^{-1}$) mg	Weg s mm	$\frac{A \times s}{2}$	B x s (B = 500 mg)	Arbeit cmg x 10^{-4} $\frac{A \times s}{2} + B \times s$	Frequ. n	Leistung cmg/min.
6,5 = 631	1,025	323,4	512,5	835,9	145	12,12
pro 100 mg Vorhof						8,98

Bei offener Fritte ist der innere Widerstand des Systems praktisch zu vernachlässigen. Im geschlossenen System erfolgte die Übertragung der Vorhofkontraktionen über eine Welle mit Rollen im Verhältnis 1 : 1. Die Welle bewegte sich in zwei winzigen Kugellagern, deren Reibungswiderstand unter 5 % der Gesamtarbeit lag.

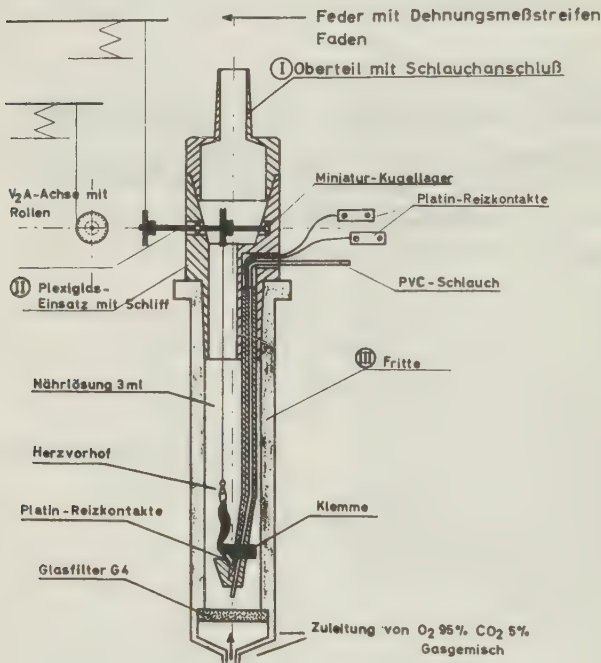


Abb. 5 : Konstruktionszeichnung des Arbeitsübertragungsmechanismus *

* Für die Anfertigung der Fritte und des Übertragungsmechanismus danke ich Herrn Feinmechanikermeister Otto, Pharmakologisches Institut.

4. Messung der Decarboxylierung von uniform markierter C^{14} -Glukose und C^{14} - β -Hydroxybuttersäure mit der Ionisationskammer von CARY und einem Direktschreiber

a Prinzip

Die Entladung und damit der Ionisationsstrom in einer Ionisationskammer wird durch radioaktive Gase in Abhängigkeit von ihrer Aktivität erhöht. Durch den radioaktiven Zerfall entsteht eine Anhäufung von Elektronen, welche die angelegte Spannung durch einen minimalen Strom verändern. Dieser wird an einem hochempfindlichen Galvanometer (Vibrating Reed Electrometer CARY, Applied Physics Corporation, Monrovia, California) in Millivolt gemessen und auf einen Direktschreiber übertragen. Gibt man in die Nährlösung zu dem Herzvorhof radioaktiv markierte Substanzen, so werden gasförmige Metabolite von dem durchperlegenden Carbogenstrom (95% O_2 , 5% CO_2) ausgetrieben und gelangen nach Trocknung des Gases in die Ionisationskammer, wo sie bei konstantem Gasdurchfluß ein direktes Maß der Stärke der Decarboxylierung dieses Stoffes sind. Andere gasförmige Metabolite außer $C^{14}O_2$ spielen offensichtlich bei der Verbrennung von C^{14} -Glukose oder β -Hydroxybuttersäure keine Rolle.

b Versuchsanordnung

In eine G-4-Fritte mit 2 oder 3 ml Nährlösung, Wasserbadtemperatur 30° , in einzelnen Versuchen $37^\circ C$, wurde das Herzvorhofpräparat eingehängt, die Vorspannung - in der Regel 500 mg - gewählt und Aktion und Frequenz des Herzvorhofes entsprechend der obigen Beschreibung registriert (Abb. 5). Die Fritte wurde mit einem Aufsatz geschlossen und der Gasdurchfluß mit Hilfe eines, aus einem Narkosegerät ausgebauten Rotameters eingestellt. Die absolute Gasdurchflußmenge beträgt:

in Stellung	0,8 der Rotameterskala	22,5 ml/min.	(Mittelwert aus je 3 Einzelmessungen)
" "	0,9 " "	32,8 " "	
" "	1,0 " "	45,0 " "	

Die Abb. 6 zeigt die aus diesen Werten gewonnene Eichkurve.

Eichkurve der Gasdurchfluß - Geschwindigkeit.

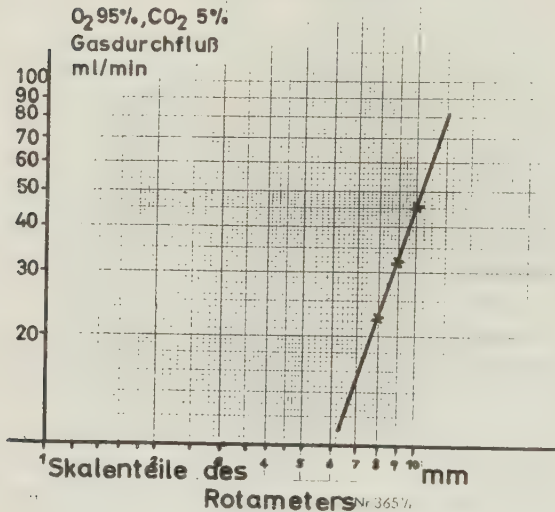


Abb. 6 : siehe Text

Nach Trocknung des Gasstromes über Silicagel und Calciumchlorid in einem U-Röhrchen wurde der Gasstrom in eine 250-ml-Ionisationskammer (CARY, Modell 3097 A) eingeleitet. Nach Passage einer Waschflasche mit 10%iger Kaliumhydroxydlösung zur Absorption der CO₂ erfolgte Ableitung des Gasstromes in den Abzug. Die Ionisationskammer wurde auf die höchste Empfindlichkeitsstufe 4 ($1,0 \times 10^{12}$ Ohm $\pm$ 2%) eingestellt, der 100- bzw. 300-mV-Bereich der Galvanometerskala gewählt und der Untergrund auf 0 eingestellt. Die Übertragung der Ausschläge des Galvanometers erfolgte auf einen Direktschreiber (Nuclear Chicago, Modell R 1000). Die Papiergeschwindigkeit betrug 1,9 cm/15 min. entsprechend einem Fach auf dem Spezialpapier.

Nach Einstellung der Nulllinie erfolgte die Zugabe radioaktiv markierter C¹⁴-Glukose oder - β -Hydroxybuttersäure.

Eichung der $C^{14}O_2$ -Schreibung

Die Höhe des Ionisationsstromes eines getrockneten Gases in der Ionisationskammer hängt bei Einschleusen eines radioaktiven Stoffes von der Art der Strahlung (α , β , γ), von der Menge (Konzentration) und von der Geschwindigkeit des Gasdurchflusses ab. Um sicherzustellen, daß die durch Decarboxylierung gebildete $C^{14}O_2$ quantitativ und mit möglichst geringer Verweildauer aus der Nährlösung ausgetrieben wird, war dem durchströmenden Sauerstoff 5% CO_2 beigemischt. Das pH wurde durch den beigefügten Puffer konstant auf 7,1 gehalten. Bei gleichbleibender Durchströmungsgeschwindigkeit und konstantem pH muß daher der Ionisationsstrom allein von der durchgeschleusten $C^{14}O_2$ -Menge abhängen. Dies zeigten die durchgeführten Untersuchungen mit Standard-Carbonat (Charge No. 67 486, spezifische Aktivität 1,07 $\mu C/1g$ Lösung; Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England) sehr deutlich. In das oben beschriebene System wurde bei sonst gleichen Versuchsbedingungen, jedoch ohne Herzvorhof, ansteigende Mengen von Standard-Carbonat eingebracht (Abb. 7)

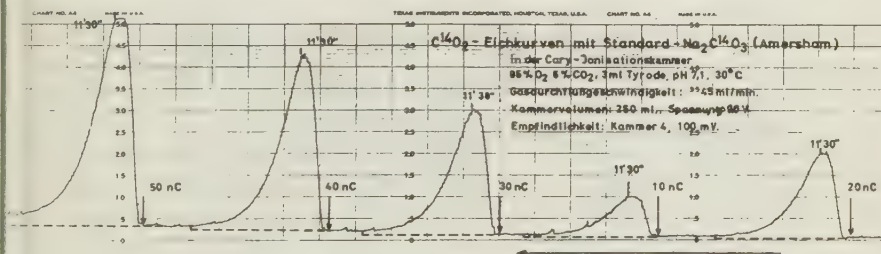


Abb. 7 : siehe Text

Die Eichkurven ergaben folgende mathematischen Zusammenhänge:

1. Der Gipfel des Ionisationsstromes wird in Abhängigkeit von der Durchströmungsgeschwindigkeit, unabhängig jedoch von der zugegebenen Menge $C^{14}O_2$ zu einem konstanten Zeitpunkt erreicht. Ebenso ist die Zeit bis zum völligen Verschwinden der $C^{14}O_2$ aus der Zählkammer konstant.

2. Die von der Kurve erreichte Höhe ist der zugegebenen $C^{14}O_2$ -Menge proportional.
3. Die Fläche, welche von der Kurve umschrieben wird, nimmt der zugegebenen Menge $C^{14}O_2$ proportional zu.

Mit Hilfe der aus den Eichkurven gewonnenen Daten ist es möglich, die absolut entstandene CO_2 -Menge in einem bestimmten Zeitraum zu messen.

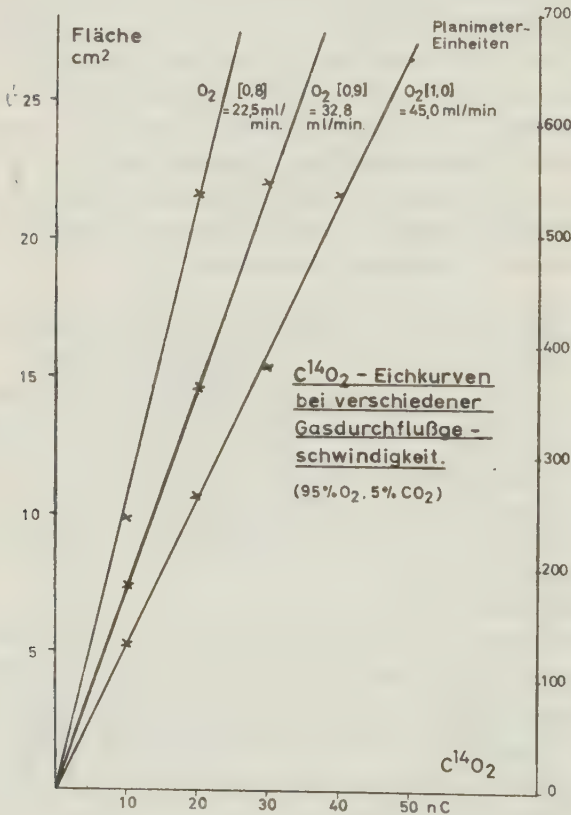


Abb. 8

d Umrechnung des Flächeninhaltes der $C^{14}O_2$ -Eichkurven auf die umgesetzte Glukosemenge

Die Flächeninhalte der Eichzacken für die verschiedenen Mengen des zugegebenen radioaktiven Standard-Carbonates wurden mit Hilfe eines Planimeters bestimmt, das zuvor durch Planimetrieren von Millimeterpapier geeicht wurde (Tab. II, S. 16). Im Mittel entspricht

$$1 \text{ cm}^2 = 25,1 \text{ Planimereinheiten (PE).}$$

Aus der Eichkurve ergibt sich, daß bestimmte Flächeninhalte bestimmten $C^{14}O_2$ -Mengen zugeordnet sind (Tab. III, S. 17). Bringt man nun verschiedene Glukosekonzentrationen in die Nährlösung und gibt dazu eine konstante Menge uniform markierter radioaktiver Glukose, so errechnet sich daraus die spezifische Aktivität. In fast allen unseren Versuchen wurden $2 \mu C$ radioaktive Glukose zu 3 ml Tyrodelösung gegeben. Die in der radioaktiven Glukose enthaltene Menge inaktiver Trägersubstanz spielt bei dem sehr hohen Überschuß an inaktiver Glukose rechnerisch keine Rolle. Sie macht bei der am meisten verwendeten Glukosekonzentration von 0,3 % nur etwa 1 % der Gesamtmenge aus. Es entsprechen damit jeweils bestimmte Aktivitätsmengen bestimmten Mengen Glukose (Tab. IV, S. 18). Da die entstehende $C^{14}O_2$ aus der radioaktiven Glukose durch Metabolisierung in der Herzhorhofmuskulatur entstammt, ist die freigesetzte $C^{14}O_2$ -Menge ein Maß für die umgesetzte Glukose. Nicht enthalten ist darin natürlich der Schwund der Glukose in das Glykogen, in die Lipide und in andere Metabolite und die aus diesen wieder entstehende "sekundäre" $C^{14}O_2$. Wir können mit Hilfe der $C^{14}O_2$ -Bestimmung also nur eine Aussage über die Menge der bis zur Decarboxylierung umgesetzten Glukose treffen, gleich, welchen Stoffwechselweg sie beschritten hat. Da die Decarboxylierungsstufe aber mit der entscheidenden Gewinnung energiereicher Phosphate verbunden ist, erscheint die Bestimmung der Decarboxylierung in dieser Hinsicht wertvoller als die des Glukoseverbrauchs.

Tabelle II : Auswertung der $C^{14}O_2$ -Eichkurven

$$O_2 = (1,0) = 45,0 \text{ ml/min.}$$

$$O_2 = (0,9) = 32,8 \text{ ml/min.}$$

	Planimeteereinheiten			Mittelwert	cm ²	Planimeteereinheiten			Mittelwert	cm ²
	1. Messg.	2. Messg.				1. Messg.	2. Messg.			
10 nC	131	135		133	5,3	178	180		179	7,1
20 "	264	269		266,5	10,6	357	359		358	14,3
30 "	382	386		384	15,3	545	555		550	21,9
40 "	537	540		538,5	21,4					<u>43,3</u>
50 "	659	662		660,5	26,3					
150 nC					<u>78,9</u>					

$$\frac{78,9}{150} = 0,526 \quad 1 \text{ nC} = 0,526 \text{ cm}^2$$

$$1 \text{ cm}^2 = 1,91 \text{ nC}$$

$$\frac{43,3}{60} = 0,722 \quad 1 \text{ nC} = 0,722 \text{ cm}^2$$

$$1 \text{ cm}^2 = 1,39 \text{ nC}$$

Tabelle III : Umrechnung des Flächeninhaltes der Säulen auf dem Registrierpapier auf nCurie $C^{14}O_2$ in 15 bzw. 60 Minuten

	Höhe in cm	Breite 1,9 cm = 15'	O ₂ (1,0) Kammerempfindlichk. 4/100	O ₂ (0,9) Kammerempfindlichk. 4/100	O ₂ (0,8) Kammerempfindlichk. 4/100
1 Säule	11,4	1,9	41,19 nC	30,02 nC	20,40 nC
1/10 "	1,14	1,9	4,12 "	3,00 "	2,04 "
1/50 "	0,23	1,9	0,82 "	0,60 "	0,41 "
	1,00	1,9	3,62 "	2,63 "	1,79 "
		7,6 cm = 60'			
4 Säulen	1,00	7,6	14,48 nC	10,52 nC	7,16 nC
			43,44 nC	31,56 nC	21,48 nC

absolute Gasdurchflußmenge:

O₂ (1,0) = 45,0 ml/min.

" (0,9) = 32,8 "

" (0,8) = 22,5 "

Tabelle IV: Umrechnung der spezifischen Aktivität auf absolute Glukosemengen bei den verschiedenen Substratkonzentrationen

Glukose- gehalt in der Nähr- lösung	0,05	0,1	0,15	0,2	0,3	0,4
= mg Glukose in 3 ml Tyrode	1,5	3,0	4,5	6,0	9,0	12,0
= μ Mol Glukose in 3 ml Tyrode	8,3	16,6	24,9	33,3	50,0	66,6
zugegebene Aktivität 2 μ O						
= 2000 nO	8,3	16,6	24,9	33,3	50,0	66,6
1000 "	4,15	8,3	12,45	16,66	25,0	33,3
1 "	0,00415	0,0083	0,01245	0,0166	0,025	0,0333
= mg Glukose in 2 ml Tyrode	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0
= μ Mol Glukose in 2 ml Tyrode	5,5	11,1	16,6	22,2	33,3	44,4
zugegebene Aktivität 2 μ O						
= 2000 nO	5,5	11,1	16,6	22,2	33,3	44,4
1000 "	2,77	5,55	8,33	11,1	16,66	22,2
1 "	0,00277	0,00555	0,00833	0,0111	0,0166	0,0222

Um festzustellen, ob zwischen Glukoseverbrauch einschließlich Glykogenneubildung sowie Lipogenese und Decarboxylierung der Glukose allein ein nennenswerter Unterschied besteht, bestimmten wir in mehreren Versuchen die Abnahme der Glukosekonzentration in der Nährlösung auf enzymatischem Wege. Zu diesem Zweck wurden in einstündigen Abständen Proben von je 0,1 ml Nährlösung aus der Fritte entnommen und in diesen die "wahre Glukose" nach der Methode der Fa. Boehringer Söhne, Mannheim, bestimmt. Da der Glukoseverbrauch des Vorhofs relativ gering ist, mußte die Glukosekonzentration in diesen Versuchen niedrig gehalten werden (0,15 bzw. 0,2 g%), um überhaupt eine Abnahme sichtbar machen zu können. Auf die Ergebnisse dieser enzymatischen Glukosebestimmung wird später noch eingegangen werden.

Da aus 1 Mol uniform markierter Glukose bei völliger Umsetzung 6 Mol $C^{14}O_2$ gebildet werden, entspricht der angegebenen Glukosemenge in μ Mol jeweils die sechsfache Menge $C^{14}O_2$ in μ Mol bei der Decarboxylierung.

Die Auswertung der CO_2 -Kurven erfolgte, indem der Flächeninhalt eines Kurvenstückes in der Zeit von 15 Minuten ermittelt wurde und mit Hilfe der Eichkurvenwerte in $C^{14}O_2$ -Mengen in nC umgerechnet wurde. Die entstandene $C^{14}O_2$ -Menge in nC entspricht dann je nach spezifischer Aktivität einer bestimmten, decarboxylierten Glukosemenge in μ Mol in der gleichen Zeit. Um den Glukoseverbrauch pro Stunde als Maß für die Umsatzgeschwindigkeit der Substrate zu erhalten, wurde der 15-Minuten-Wert mit 4 multipliziert.

e Umrechnung des Flächeninhaltes der $C^{14}O_2$ -Kurven auf die umgesetzte Menge an β -Hydroxybuttersäure

Die verwendete β -Hydroxybuttersäure (Fa. Buchler u. Co., Frankfurt), uniform mit C^{14} markiert, besaß eine spezifische Aktivität von 13,6 mC/mMol. Insgesamt wurde 1 mC = 7,4 mg in 20 ml Aqua dest. gelöst. Nach dem Radiopapierchromatogramm war außer C^{14} - β -Hydroxybuttersäure noch eine geringe Menge C^{14} -Crotonsäure als Verunreinigung enthalten. Wie sich bei den Versuchen her-

ausstellte, entstand während des Aufbewahrens der C^{14} - β -Hydroxybuttersäurelösung spontan radioaktive CO_2 oder ein anderer, aus wässriger Lösung austreibbarer Metabolit, möglicherweise Acetaldehyd, der jeweils vor Versuchsbeginn durch Leerdurchströmung aus der Nährlösung entfernt werden mußte. Bei Zugabe von theoretisch $2 \mu C$ C^{14} - β -Hydroxybuttersäure bewegte sich die radioaktive Verunreinigung in der Größenordnung von ca. 100 nC, auf $C^{14}O_2$ bezogen. Da sich diese Metabolite jedoch immer wieder neu bildeten, sind wir nicht in der Lage, in den Versuchen mit C^{14} - β -Hydroxybuttersäure exakte Angaben über die wirkliche spezifische Aktivität derselben zu machen. Als Annäherungswert, der auf prozentualer Berechnung der bei Zugabe von $2 \mu C$ C^{14} - β -Hydroxybuttersäure entstehenden bzw. ausgetriebenen $C^{14}O_2$ -Menge beruht, nehmen wir an, daß etwa 10 % der einpipettierten Menge aktiver β -Hydroxybuttersäure durch spontane Metabolisierung verloren gegangen sind.

Analog zur Glukose entstehen bei völliger Verbrennung von $1 \mu Mol$ β -Hydroxybuttersäure $4 \mu Mol$ $C^{14}O_2$.

In Tabelle V, Seite 21, ist die spezifische Aktivität auf absolute Mengen β -Hydroxybuttersäure bei den verschiedenen Substratkonzentrationen umgerechnet.

f Fehlermöglichkeiten

Die Ionisationskammer von CARY ist hochempfindlich und damit auch unspezifischen Einflüssen ausgesetzt:

1. Es traten wiederholt unspezifische Ausschläge auf, die möglicherweise von Wackelkontakten oder Schwankungen in der Netzspannung herrührten. Die Kammer mußte öfters gereinigt werden.
2. Eine wesentliche Fehlerquelle ergibt sich durch Änderung des Widerstandes in der Kammer bei Erhöhung der Luftfeuchtigkeit, so daß der Luftstrom, ehe er in die Zählkammer geleitet wurde, sehr sorgfältig getrocknet werden mußte. Erhöhung der Luftfeuchtigkeit zeigte sich durch Zunahme der Schwankungen des Galvanometers an.

Tabelle V: Umrechnung der spezifischen Aktivität auf absolute Mengen von β -Hydroxybutter-säure bei den verschiedenen Substratkonzentrationen

β -Hydroxy- butter-säure- gehalt in d.mmol. Nährlösung.	0,156	0,312	0,390	0,468
= μ Mol β -HBS in 2 ml Tyrode	30,0	60,0	74,0	90,0
2 μ C = 2000 nC	30,0	60,0	74,0	90,0
1000 "	15,0	30,0	37,0	45,0
1 "	0,015	0,03	0,037	0,045
4 μ C = 4000 nC	30,0	60,0	74,0	90,0
1000 "	7,5	15,0	18,5	22,5
1 "	0,0075	0,015	0,0185	0,0225
= μ Mol β -HBS in 3 ml Tyrode	45,0	90,0	111,0	135,0
2 μ C = 2000 nC	45,0	90,0	111,0	135,0
1000 "	22,5	45,0	55,5	67,5
1 "	0,0225	0,045	0,0555	0,0675
3 μ C = 3000 nC	45,0	90,0	111,0	135,0
1000 "	15,0	30,0	37,0	45,0
1 "	0,015	0,030	0,037	0,045
4 μ C = 4000 nC	45,0	90,0	111,0	135,0
1000 "	11,25	22,5	27,75	33,75
1 "	0,01125	0,0225	0,02775	0,03375

3. Geringe Änderungen der Durchströmungsgeschwindigkeit führten zur Änderung des Galvanometerausschlages. Bei Erniedrigung der Durchströmungsstärke erhöht sich das Niveau der CO_2 -Kurve, bei rascherer Durchströmung sinkt es ab. Steigt bei stärkerer Durchströmung die CO_2 -Kurve an, so besteht der Verdacht, daß sich die Luftfeuchtigkeit im System erhöht hat und der kritische Punkt für das vollständige Abfangen der Feuchtigkeit im Trockensystem überschritten ist.

In diesem Zusammenhang dürfte auch die Steigerung der Galvanometerausschläge durch Schaumbildung in der Fritte stehen. Durch Zugabe von Antischaummittel (Wacker-Chemie, Silikon-Antischaum-Emulsion SLE) in Verdünnungen von ca. 10^{-5} wurde dieser Fehler ausgeschaltet. Das Antischaummittel hat in diesen Konzentrationen keine Eigenwirkung auf Funktion und Stoffwechsel des Herzvorhofes. Es muß, da es selbst ausperlt, in bestimmten Zeitabständen neu zugegeben werden.

4. Eine vermehrte Austreibung von CO_2 aus der Nährlösung, die sich meist sofort nach Ende der Totzeit zeigt, beruht auf einer erhöhten Freisetzung der in der Nährlösung oder der Vorhofmuskulatur bereits vorhandenen CO_2 . Dies kann einmal durch Verschiebung des pH zur sauren Seite bewirkt werden, gelegentlich sieht man es auch bei Zugabe oberflächenaktiver Stoffe, welche die Perleingröße der Gasblasen stark verkleinern. Beiden Veränderungen ist gemeinsam, daß sie nur einen steilen und rasch vorübergehenden Anstieg der CO_2 -Kurve bewirken. Echte Stoffwechseleffekte dagegen halten länger an und treten erst nach einer Latenz von 5-10 Minuten ein, wobei der Anstieg der CO_2 -Kurve allmählich erfolgt.

g Berechnung des Nutzeffektes

Der Nutzeffekt in unserem System kann berechnet werden aus der tatsächlich geleisteten Arbeit pro Stunde und der in dieser Zeit verbrauchten Glukose- bzw. β -Hydroxybuttersäure-Menge. Für die Berechnung kann nicht die bei der Verbrennung der Glukose freiwerdende Gesamtkalorienzahl zugrunde gelegt werden, sondern nur die in ATP umgesetzte Energiemenge.

1. Bei völliger aerober Verbrennung von 1 Mol Glukose können maximal 34 Mol ATP entstehen, davon gehen für die Anfangsphosphorylierung 2 Mol verloren. Nach anderen Literaturangaben (Karls-son) entstehen sogar 38 bzw. 36 Mol ATP pro Mol Glukose. Wir ha-ben unserer Berechnung jedoch den niedrigeren Wert von 32 Mol zugrunde gelegt. Die freie Energie für 1 Mol ATP beträgt bei einem pH von 7,1 in Anwesenheit von Magnesium-Ionen 7,0 Cal. Daraus ergibt sich unter Einsetzung des mechanischen Wärmeäqui-valentes (1 Cal = 427 mkg) für die Verbrennung von 1 μ Mol Glu-kose eine theoretische Energiegewinnung von 9565 cmg:

$$\begin{aligned} 1 \text{ Mol Glukose} &\longrightarrow 32 \text{ Mol ATP} \times 7 \text{ Cal} \times 42 \text{ 700 000 cmg} \\ 1 \text{ 000 000 } \mu\text{Mol} &\longrightarrow 224 \times 427 \\ &= 9 \text{ 564 800 000} \\ 1 \mu\text{Mol Glukose} &\longrightarrow 9 \text{ 564,8 cmg} \end{aligned}$$

2. Bei der Verbrennung von β -Hydroxybuttersäure entstehen 27 Mol ATP, von denen eines bei der Aktivierung von Coenzym A ver-loren geht. Für β -Hydroxybuttersäure errechnet sich damit fol-gende Energiemenge:

$$\begin{aligned} 1 \text{ Mol } \beta\text{-HBS} &\longrightarrow 26 \text{ Mol ATP} \times 7 \text{ Cal} \times 42 \text{ 700 000 cmg} \\ 1 \mu\text{Mol } \beta\text{-HBS} &\longrightarrow 7 \text{ 771,4 cmg} \end{aligned}$$

Die Berechnung der theoretisch möglichen Arbeit ergibt sich damit aus unseren Daten wie folgt:

- | | |
|--|--|
| (1) y (in cm) | Höhe des Ausschlages der $C^{14}O_2$ -Kurve |
| (2) x (nC $C^{14}O_2$) | 1 cm entspricht x nC in 15 Minuten
(abzulesen aus Tab.III) |
| (3) z | 1 nC entspricht z μ Mol Glukose bzw. β -HBS-Verbrauch in 15 Min.(Tab. IV u. V) |
| (4) multipliz.mit 4 | = Substratdecarboxylierung in 1 Stunde |
| (5) $G = \frac{100}{\text{Vorhofgewicht}}$ | Reduktion des Verbrauchs auf 100 mg Vorhof |
| (6) α | möglicher Energiegewinn (9564,8 bzw. 7771,4 cmg/ μ Mol Glukose bzw. β -HBS) |

Arbeit_{theoret.} pro Stunde pro 100 mg Vorhof:

$$A_{th.} = \frac{y \cdot x \cdot z \cdot 4 \cdot 100 \cdot \alpha}{G} \text{ cmg/100 mg/h}$$

Der Nutzeffekt errechnet sich aus der theoretisch möglichen und der tatsächlich geleisteten Arbeit wie folgt:

$$N = \frac{\text{Arbeit}_{real} \cdot 100}{\text{Arbeit}_{theoret.}} \%$$

Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Berechnungen jeweils nur für den Substratverbrauch von Glukose oder β -Hydroxybuttersäure allein gemacht werden können. Sie ergeben daher nur annähernde Werte, weil in den Versuchen nicht festgestellt werden kann, wieviel endogenes Fett neben der C^{14} -Glukosedecarboxylierung verbrannt worden ist und umgekehrt, wieviel Glukose aus eigenen Glykogenvorräten der Vorhof bei Registrierung der C^{14} - β -Hydroxybuttersäure-Decarboxylierung verbraucht hat. Da hierdurch immer eine Erhöhung des Nenners in der obigen Gleichung erfolgen würde, stellen die Berechnungen des Nutzeffektes erreichbare Maximalwerte dar.

5. Verwendete Substanzen

U- C^{14} -Glukose
Batch 103 spez. Akt. 4.8 mC/mM
" 109 " " 3.57 "

Radiochemical Centre, Amer-
sham, Buckinghamshire, Eng-
land

U- C^{14} - β -Hydroxy-Buttersäure
spez. Aktiv. 13,6 mC/mM

Buchler u. Co., Frankfurt
Main

Standard-Carbonat, C^{14} -markiert
Charge 67486, 1,07 μ C/1g Lösung

Radiochemical Centre, Amer-
sham, Buckinghamshire, Eng-
land

Adenosin

Merck

Bernsteinsäure rein krist. EB 6
(als Na-Salz)

Merck

Crataegutt^(R) pro injektionen

Schwabe

2,4 α-Dinitrophenol	Merck
Na-Fluorid rein EB 6	Merck
Glycerin DAB 6	Merck
Intensain (R)	Cassella
3-(3-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl- 7-Carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1,2- chromen)	
Kreatin	Merck
Malonsäure	Merck
Nicotinsäureamid DAB 6	Merck
Persantin (R)	Thomae
2,6 Bis(diäthanolamino)-4,8-dipi- peridino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin	
PO ₄ Phosphatpuffer nach Sörensen	Merck
Na ₂ HPO ₄ /KH ₂ PO ₄ pH 7,1, Endkonz. m/150 bis m/300.	
g-Strophanthin (Ouabain) reinst krist. DAB 6	Merck
Suprarenin (R) (Adrenalin)	Hoechst

III Versuchsergebnisse

1. Versuche zur Beeinflussung der Arbeitsleistung des Vorhofs

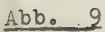
a durch Steigerung der Frequenz

In einigen Vorversuchen im offenen System ohne Zugabe radioaktiv markierter Substrate untersuchten wir den Einfluß der Frequenzsteigerung auf die Arbeit. Dabei ließen wir den Vorhof unter stufenweise zunehmender Belastung zwischen 0,5 und 6,5 g mit Hilfe elektrischer Reizung durch den STIMULATOR in Frequenzen von 90, 145 und 180 pro Minute schlagen. Dabei zeigte sich, daß mit zunehmender Belastung entsprechend dem Starling'schen Leistungs-Dehnungs-Diagramm eine Zunahme der Leistung erfolgt. Zwischen 1 und 4,5 g Vorspannung wird ein maximales Leistungsplateau erreicht, das bei höheren Belastungen wieder deutlich absinkt. Steigerung der Frequenz führt erwartungsgemäß bei den verschiedenen Belastungen zu Erhöhung der Leistung. Der Leistungsabfall tritt bei allen Frequenzen ungefähr bei der gleichen kritischen Grenzspannung zwischen 4 und 5 g Belastung ein. Bei hoher Frequenz ist der Leistungsabfall stärker als bei niedriger, jedoch liegt die Leistung noch deutlich höher als bei der niedrigen Frequenz (Abb. 9, S. 27).

b durch Steigerung der Kontraktionsamplitude mit Hilfe von Strophanthin

Strophanthin in nichttoxischen Dosen von $1-3 \times 10^{-7}$ g/ml führt am isolierten Meerschweinchenherzvorhof bei 500 mg Belastung zu einer deutlichen Steigerung der Kontraktionsamplitude, wie es die Abbildung 10, S. 27, zeigt. Es wird deutlich, daß keine Frequenzsteigerung als Ursache für die Leistungssteigerung vorliegt.

In früheren Versuchen (Siess) wurde festgestellt, daß isolierte Herzvorhöfe bei isotonischer Registrierung erst unter höheren Belastungen das Maximum der Leistungssteigerung durch Strophanthin erreichen. Auch bei halbisometrischer Registrierung läßt sich dieser Befund bestätigen (Abb. 11, S. 28).



1. 123
E-3x10⁻¹
Tyrone 10.47. glucose.
12.46 - 0% glucose

2 x 10⁻¹

1 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

15'

1. 123 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

1 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

0

Abb. 10 : Isolierter Herzvorhof im geschlossenen System.
Herzleistung vor Strophanthin 2,98 cmg/min.
" nach " max. 8,09 "
(nach ca. 60 Minuten Einwirkungsdauer)

Leistung des Herzvorhofs in Abhängigkeit von der Belastung vor und nach Strophanthin.

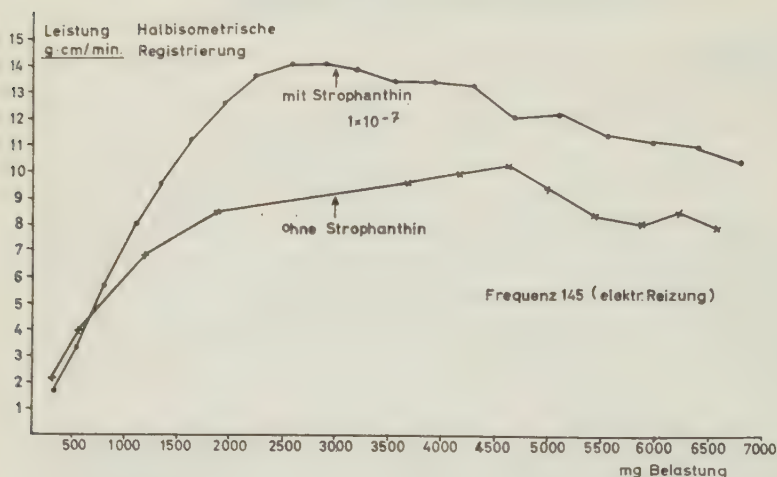


Abb. 11 : Isolierter Herzvorhof im offenen System. Künstliche Reizung, Frequenz 145/min. Zuerst Bestimmung der Herzleistung bei zunehmender Belastung ohne Strophanthin (für jeden Meßpunkt etwa 5 Min. Einstellzeit), danach Rückkehr auf 250 mg Spannung, wobei sich ein geringfügig niedrigerer Wert einstellte. Zugabe von Strophanthin 1×10^{-7} g/ml. Bei niedriger Belastung keine sichtbare Leistungssteigerung. Diese tritt erst ab 1000 mg Belastung deutlich auf.

Bei der üblichen Belastung von 500 mg sahen wir in diesem Versuch noch keine Wirkung von Strophanthin. Erst bei Vorbelastungen von 2 - 3 g findet sich die maximale Strophanthinwirkung, die das Optimum des Starling'schen Diagramms um 40 % überschreitet. In anderen Versuchen beobachteten wir dagegen auch schon unter 500 mg Vorbelastung eine deutliche Leistungssteigerung durch Strophanthin, die aber zweifellos noch nicht das Maximum der möglichen Wirkung für den betreffenden Versuch darstellen dürfte.

Um festzustellen, ob sich bei den verschiedenen Belastungen eine Dosiswirkungskurve für Strophanthin aufstellen läßt, wurde in einer weiteren Versuchsreihe bei allmählich steigender Strophanthin-Konzentration die Leistung unter verschiedenen Belastungen geprüft. Es wurde dabei stufenweise $0,5 \times 10^{-7}$ bis insgesamt 3×10^{-7} g/ml Strophanthin in Abständen von 30 Minuten zugegeben und die Belastung zwischen 500 und 3000 mg schrittweise erhöht. Während bei einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-7}$ g/ml Strophanthin noch keine Wirkung zu beobachten war, diese Kurve also gewissermaßen den Normalwert darstellt, sahen wir bei Konzentrationen von $1 - 2 \times 10^{-7}$ g/ml eine deutliche Leistungssteigerung, die bereits bei 500 mg zu sehen war und bei $1 - 2,5$ g Belastung ihr Maximum erreichte. Bei weiterer Steigerung auf 3×10^{-7} g/ml kam es zu einer Herabsetzung der Herzleistung, die bei stärkerer Belastung zunahm (Abb. 12).

Dosiswirkungskurve für Strophanthin bei verschiedenen Belastungen.

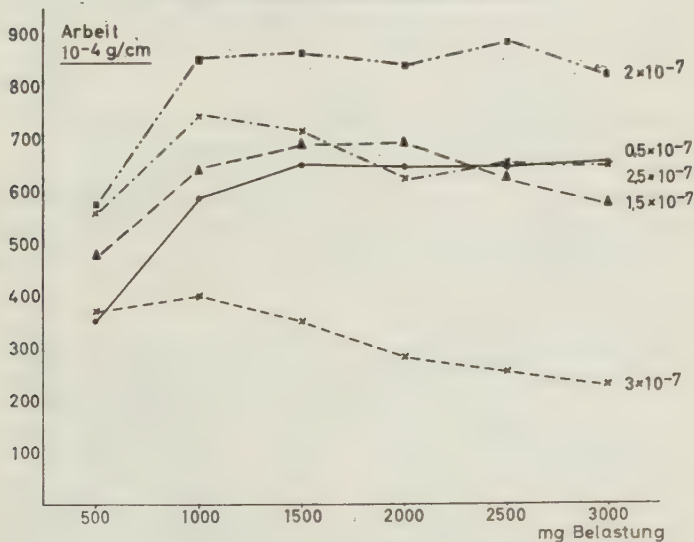


Abb. 12 : Isolierter Herzvorhof, offenes System. Stroph. $0,5 \times 10^{-7}$ g/ml zeigt keine Erhöhung der Kontraktionsamplitude und ist mit dem normalen Diagramm gleichzusetzen. Steigerung der Wirkung bis zu einer Konzentration von 2×10^{-7} g/ml, dann deutlicher Wirkungsabfall unter 3×10^{-7} g/ml Stroph.

2. Decarboxylierung aus dem Kohlenhydratstoffwechsel

- a Bestimmung der Decarboxylierungsrate von Herzvorhöfen ohne Arbeitsleistung bei einer Grundspannung von 500 - 1000 mg, 37° C Wasserbadtemperatur und 0,3 % Glukosekonzentration in der Nährlösung

In 23 Versuchen zeigte sich bei einer deutlichen Streuung, die zum großen Teil auf die beschriebenen methodischen Schwierigkeiten zurückgeführt werden muß, ein Grundstoffwechsel von 0,933 μ Mol Glukose $\pm$ 0,071 pro Stunde, bezogen auf 100 mg Vorhof, wobei der Vorhof keine Kontraktionsarbeit leistete. Ein Vergleich mit den Versuchen bei 30° C Wasserbadtemperatur und Spontantätigkeit des Vorhofs ist wegen der Änderung der Versuchsanordnung nicht möglich, es zeigt sich jedoch in diesen Versuchen, daß der Grundstoffwechsel des Vorhofs, gemessen an dem Verbrauch von C¹⁴-Glukose, beträchtlich ist. Dies stimmt mit den Beobachtungen überein, daß eine Verbesserung der Arbeitsleistung immer nur mit einer prozentual viel geringeren Steigerung der Decarboxylierung einhergeht.

- b Enzymatische Glukoseverbrauchsbestimmung zum Vergleich mit den Werten der C¹⁴-Glukosedecarboxylierung

Die vergleichsweise durchgeführten Versuche, in denen anstelle der C¹⁴-Decarboxylierung die Glukoseabnahme in der Nährlösung enzymatisch bestimmt wurde, führten zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle VI :

Temp.	Belastung	Glukosekonz. i.d.Nährlösg.	Glukoseverbrauch/100 mg Vorhof/h Mittelwert aus (n) Einzelwerten
31° C	1000 mg	0,1 %	(2) 0,715 μ Mol
"	"	0,15 "	(5) 0,547 " $\pm$ 0,1582
"	"	0,2 "	(4) 0,339 " $\pm$ 0,0077
37° C	"	0,15 "	(15) 1,06 " $\pm$ 0,1682

c Versuche mit verschiedenen Glukosekonzentrationen bei 30° C Wasserbadtemperatur und Steigerung der Arbeit durch Strophanthin

Um festzustellen, bei welcher Glukosekonzentration eine optimale Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose stattfindet, wurden Herzvorhöfe unter gleichzeitiger Arbeitsregistrierung in reiner n-Tyrodelösung mit verschiedenen Glukosekonzentrationen bei gleicher absoluter Aktivität von 2 μC C^{14} -Glukose in 3 ml Tyrode inkubiert. In diesen Versuchen wurde nach Einstellung des Decarboxylierungsgleichgewichtes g-Strophanthin (Merck) in Konzentrationen von 2 - 3 $\times 10^{-7}$ g/ml zugegeben und danach Arbeits- und Decarboxylierungssteigerung auf dem jeweiligen Maximum berechnet (Abb. 13, Tab. VII, S. 32).

Steigerung der Leistung und Decarboxylierung von C^{14} Glukose durch Strophanthin (2×10^{-7} g/ml) bei verschiedenen Glukosekonzentrationen.

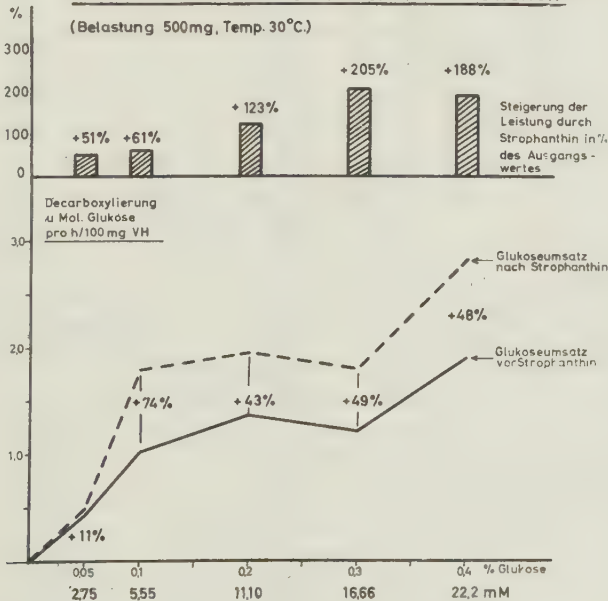


Abb. 13

Tabelle VII: Leistungs- und Decarboxylierungssteigerung aus C^{14} -Glukose bei verschiedenen Glukosekonzentrationen durch Strophanthin

Vers. Nr.	Glukose- konz. %	Decarboxylierung vor Stroph.		nach Stroph.		Δ %	Leistung vor Stroph.		Δ %	nach Stroph.		Δ %	Δ N %
		μ Mol Gluk.	cmg ATP	μ Mol Gluk.	cmg ATP		cmg	N %		cmg	N %		
119	0,05	0,435	4160	0,507	4849	+16,5	127,0	3,0	+ 51	192,0	3,9	+ 0,9	
120	0,1	1,03	9852	1,80	17217	+74,7	184,0	1,8	+61,5	297,0	1,7	- 0,1	
124	0,2	1,37	13104	1,96	18747	+43,0	219,0	1,7	+123	488,0	2,6	+ 0,9	
113	0,3	1,21	11669	1,81	17312	+49,0	55,5	4,5	+205	169,5	0,97	- 3,4	
123	0,4	1,9	18173	2,82	26973	+48,0	94,8	0,5	+188	304,0	1,1	+ 0,5	

Decarboxylierungszunahme:		theor. Leistungszuwachs		tatsächl. Leistungszuw.		Nutzeff.
0,1 % Gluk.	+ 0,768 μ Mol	+ 7345 cmg/h/100 mg VH	+ 113 cmg/h/100 mg VH	+ 113 cmg/h/100 mg VH	= 1,5 %	
0,2 % "	+ 0,59 "	"	"	+ 269 "	= 4,7 %	
0,3 % "	+ 0,59 "	"	"	+ 114 "	= 2,0 %	
0,4 % "	+ 0,92 "	"	"	+ 210 "	= 2,3 %	
+ 2,87 μ Mol				+ 706 cmg/h/100 mg VH	10,5 %	
Mittelwert (: 4) 0,7175 "				+ 176,5 "	2,63 %	

Erläuterungen: Angaben der Decarboxylierung in der Tab. in μ Mol/h/100 mg Vorhof
 VH = Vorhof
 N = Nutzeffekt

Da es sich hier um Einzelversuche und nicht um Mittelwerte handelt, ist naturgemäß die Streuung trotz der einheitlichen Berechnung von Leistung und Stoffwechsel auf 100 mg Vorhof beträchtlich. Eine Schwierigkeit bestand in der Berechnung des Zeitpunktes des Decarboxylierungsmaximums. In einem Teil der Versuche stellte sich zum Zeitpunkt des Maximums der Kontraktionssteigerung nach Strophanthin noch kein Gleichgewicht in der Decarboxylierungssteigerung ein. Dieses fand sich oft erst Stunden später, wenn das Kontraktionsmaximum längst überschritten war. Auch beim toxischen Stillstand findet sich noch eine sehr deutliche Decarboxylierungssteigerung. Um Vergleiche anstellen zu können, nahmen wir daher einheitlich in allen Versuchen zum Zeitpunkt des Maximums der Kontraktionssteigerung, der bei fast allen Versuchen 30 - 45 Minuten nach der Strophanthinzugabe erreicht war, die jeweilige Höhe der $C^{14}O_2$ -Decarboxylierungskurve ab, um sie der Berechnung des Substratverbrauches zugrunde zu legen. Da die Latenzzeit des Systems nur etwa 3 Minuten beträgt (siehe CO_2 -Eichkurve) und die biologische Latenzzeit bei gleichen Objekten und unter gleichen Versuchsbedingungen miteinander verglichen werden kann, ist damit die beste Grundlage für eine Gegenüberstellung der einzelnen Versuchsergebnisse gegeben.

Aus der Versuchsreihe geht hervor, daß die Decarboxylierung mit zunehmender Glukosekonzentration ansteigt und zwischen 0,2 und 0,3 % Glukosekonzentration in der Nährlösung offensichtlich langsam eine Sättigungsgrenze erreicht wird. Die Arbeit nimmt zunächst ebenso wie die Decarboxylierung mit steigender Glukosekonzentration zu, jedoch zeigen beide eine starke Streuung. Die Zunahme der Decarboxylierung nach Strophanthingabe setzt zeitlich mit der Arbeitssteigerung ein, doch erreicht sie ihr Maximum erst, wenn der Höhepunkt der Arbeitssteigerung längst überschritten ist. Die Arbeitssteigerung in Prozent des Ausgangswertes ist in den meisten Fällen beträchtlich größer als die Zunahme der Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose. Es fällt auf, daß die absolute Decarboxylierungssteigerung nach Strophanthin bereits bei 0,1 % Glukosekonzentration in der Nährlösung, unter Bedingungen also, bei denen der Vorhof ohne Strophanthin

noch keine optimale Decarboxylierung zeigt, annähernd so hoch ist wie bei Sättigungskonzentrationen von Glukose. Unabhängig von der Ausgangsdecarboxylierung stieg der Glukoseumsatz bei den verschiedenen Substratkonzentrationen (0,1 bis 0,4 %) auffallenderweise in der gleichen Größenordnung an.

- d Versuche mit verschiedenen Glukosekonzentrationen unter gleichzeitiger Anwesenheit von 0,312 % β -Hydroxybuttersäure bei 30° C Wasserbadtemperatur und Steigerung der Arbeit durch Strophanthin

Ähnlich wie in der ersten Versuchsreihe mit reiner Glukose fand sich auch hier mit zunehmender Glukosekonzentration ein deutlicher Anstieg des Glukoseverbrauchs. Besonders auffällig ist auch hier die Steigerung bei 0,4 % Glukose in der Nährlösung; hierbei wurden Werte erreicht wie in der Versuchsreihe ohne β -Hydroxybuttersäure.

Die Versuche dieser Reihe wurden unter den gleichen Bedingungen wie die im letzten Kapitel beschriebenen durchgeführt, nur, daß hier nach Einstellung des Decarboxylierungsgleichgewichtes zunächst 30 mmolar inaktive β -Hydroxybuttersäure zugegeben wurde. Erst nach Eintritt eines neuen Stoffwechselgleichgewichtes erfolgte der Zusatz von Strophanthin in den gleichen Konzentrationen wie in der letzten Versuchsreihe.

Arbeit und Decarboxylierung wurden dann

1. zum Zeitpunkt des Gleichgewichtes in reiner Glukose
2. zum Zeitpunkt des Gleichgewichtes nach Zugabe von β -Hydroxybuttersäure
3. zum Zeitpunkt des Maximums der Kontraktionssteigerung nach Strophanthinzugabe

ermittelt.

Die Kontraktionsamplitude änderte sich durch Zufügen von β -Hydroxybuttersäure meist nicht (Abb. 14, S. 35), in einigen Fällen fanden wir eine geringgradige Vergrößerung der Amplitude ohne Frequenzbeeinflussung und bei vorher bestehender Arrhythmie zum

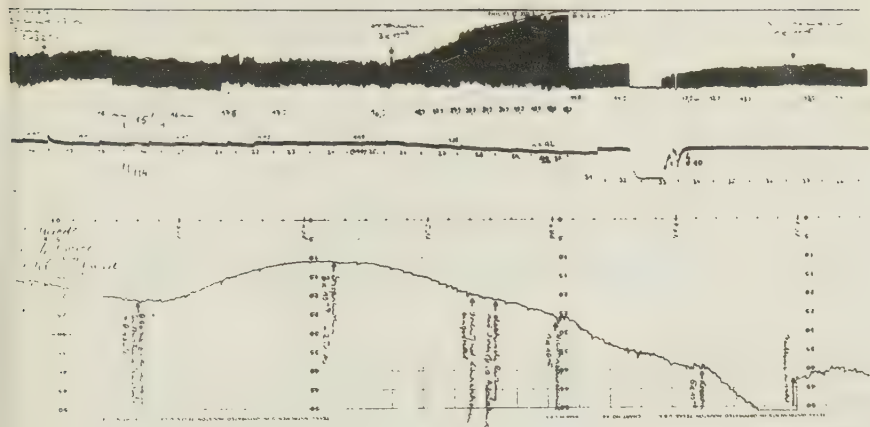


Abb. 14 : Versuch M₁₁₄

Oben: Registrierung der Kontraktion bei 500 mg Vorbelastung. Zweite Linie: Frequenzregistrierung, Nulllinie eingezeichnet. Zahlen über der Linie = Frequenz/min., Zahlen unter der Linie = fortlaufende Numerierung der 10-Min.-Zeitabstände vom Beginn des Versuches an. Bei Punkt 32 Arrhythmie und Stillstand des Vorhofs, bei 33 Beginn künstlicher Reizung, Frequenz 80/min.

Unten: C¹⁴-Decarboxylierung aus 0,1 % Glukose.

Der Zeitmaßstab der oberen und unteren Kurve ist verschieden.

Zufuhr von 30 mMol. inaktiver β -Hydroxybuttersäure führt zur Herabsetzung der Decarboxylierung aus markierter Glukose ohne Beeinflussung der Kontraktionsfähigkeit. Nach Strophanthin 3×10^{-7} g/ml starker Anstieg der Decarboxylierung, der auch nach Erreichen des Maximums der Kontraktionssteigerung weitergeht. Leichte Steigerung der Decarboxylierung durch Nicotinsäureamid, stärkere durch Kreatin.

Teil auch eine Regularisierung des Rhythmus. In dieser Versuchsserie fiel auf, daß die Glukosedecarboxylierung niedrigere Werte ergab als in der vorherigen Versuchsreihe. Dies kann nur zum Teil damit erklärt werden, daß durch den Zusatz von β -Hydroxybuttersäure die Decarboxylierung aus Glukose zurückgedrängt wird. Nur in zwei Versuchen - bei 0,1 und 0,3 % Glukosekonzentration in der Nährlösung - kam es nämlich zu einer deutlichen Senkung der Glukosedecarboxylierung nach Zusatz von β -Hydroxybuttersäure. In allen anderen Versuchen sahen wir eine Steigerung nach Gabe der β -Hydroxybuttersäure, die maximal 80 % des Ausgangswertes bei einer Glukosekonzentration von 0,05 % betrug.

Nach Zusatz von Strophanthin ist zum Zeitpunkt des Kontraktionsmaximums die Decarboxylierungssteigerung einheitlich in allen Versuchen wesentlich geringer als in den Versuchen ohne β -Hydroxybuttersäure. Sie liegt mit durchschnittlich 0,124 $\mu\text{Mol/h}/100 \text{ mg}$ Vorhof deutlich niedriger als die Decarboxylierungssteigerung aus reiner Glukose, die im Mittel 0,717 $\mu\text{Mol/h}/100 \text{ mg}$ Vorhof beträgt. Die Arbeitssteigerung durch Strophanthin liegt in den Versuchen mit β -Hydroxybuttersäure gegenüber denen in reiner Glukose geringfügig niedriger. Auffallenderweise ist sie bei niedriger Glukosekonzentration im Gegensatz zu der anderen Versuchsreihe höher als bei hohen Glukosekonzentrationen (Tabelle VIII, S. 37; Abb. 15, S. 39).

Aus den wenigen Einzelversuchen kann jedoch kein statistischer Schluß gezogen werden.

Tabelle VIII :

Leistungs- und Decarboxylierungssteigerung aus C^{14} -Glukose bei verschiedenen Glukosekonzentrationen durch Strophanthin unter Anwesenheit von β -Hydroxybuttersäure (30 mM)

Vers. Nr.	Glukose-konz. %	Decarboxylierung		Δ %	Leistung vor Stroph.		nach Stroph. cmg	Δ %	Δ N %			
		vor Stroph. μ Mol Gluk.	nach Stroph. cmg ATP		cmg	N %						
118	0,05	0,450	4304	0,515	4925	+ 14	126,2	2,9	322,0	6,5	+156	+ 3,6
114	0,1	0,078	747	0,1725	1640	+121	55,3	7,4	143,5	8,7	+159	+ 1,3
115	0,2	0,516	4935	0,651	6226	+ 26	9,9	0,2	17,3	0,27	+ 75	+ 0,07
116	0,3	0,434	4151	0,450	4304	+ 4	115,1	2,7	152,5	3,5	+ 33	+ 0,8
125	0,4	1,69	16164	1,94	18556	+ 15	72,1	0,7	104,3	0,5	+ 45	- 0,2

Erläuterungen: Angaben der Decarboxylierungs- und Leistungswerte bezogen auf 100 mg Vorhof/h

N = Nutzeffekt

Steigerung der Leistung und Decarboxylierung von
 C^{14} Glukose durch Strophanthin unter Anwesenheit
von inaktiver β -Hydroxy-Buttersäure ($3,0 \times 10^{-2}$ mol.)

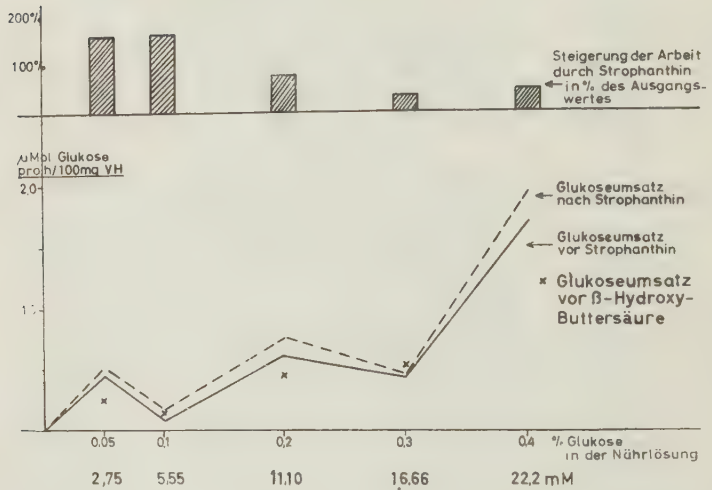


Abb. 15 : Erläuterungen im Text (S. 36)

3. Decarboxylierung aus dem Fettsäurestoffwechsel

a Versuche zur Bestimmung der Decarboxylierungsrate von Meer-schweinchenherzvorhöfen bei einer Grundspannung von 500 mg, 30 mmol. inaktiver β -Hydroxybuttersäure in der Nährlösung und Anwesenheit von C^{14} - β -Hydroxybuttersäure

Wie schon in der Methodik erwähnt, erwies sich die von uns verwendete β -Hydroxybuttersäure, uniform C^{14} -markiert, leider als instabil, so daß die tatsächliche spezifische Aktivität niedriger lag, als es der in die Fritte einpipettierte Menge entsprach. Da wir die genaue Höhe des Aktivitätsverlustes nicht erfassen konnten, nahmen wir sie mit durchschnittlich 10 % an und rechneten allen ermittelten Stoffwechselgrößen diese 10 % zu. Alle im folgenden genannten Werte sind bereits korrigiert.

Aus insgesamt 20 Einzelversuchen, in denen wir die Versuchsbedingungen (Wasserbadtemperatur, Nährstoffkonzentration, Glukosezusatz) variierten, erhielten wir die in Tabelle IX, S. 40, zusammengestellten Ergebnisse.

Man sieht deutlich, daß der Vorhof bei gleichzeitiger Anwesenheit von Glukose auch mehr β -Hydroxybuttersäure verbrennt. Die Decarboxylierungsrate bei Anwesenheit von 0,3 % Glukose liegt sogar bei einer Temperatur von 30° C bereits höher als bei 37° ohne Glukose. Vergleicht man die Mittelwerte der Decarboxylierung aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure bei 37° C mit und ohne Glukose, so ergibt sich sogar eine Steigerung von 48 %.

In einzelnen Versuchen hatten wir bei gleichzeitiger Anwesenheit von 0,3 % Glukose die β -Hydroxybuttersäurekonzentration (inaktiv) von Anfang an höher gewählt (30, 37,5 oder 45 mmolar). Entsprechend den vorher besprochenen Befunden mit ansteigenden Glukosekonzentrationen ließ sich auch hier eine steigende Tendenz der Decarboxylierungsrate mit höher werdender Substratkonzentration erkennen (vgl. Tab. IX, S. 40).

Versuche mit Strophanthin wurden hier nicht durchgeführt.

Tabelle IX : Decarboxylierung aus C¹⁴- β -Hydroxybuttersäure in μ Mol/100 mg Vorhof/h
bei verschiedener molarer Außenkonzentration in der Nährlösung

T		Außenkonzentration β -Hydroxybuttersäure in der Nährlösung			
		15 mmolar = 0,156 %	30 mmolar = 0,312 %	37,5 mmolar = 0,390 %	45 mmolar = 0,468 %
37° C	ohne Glukose	(6) 0,713 $\pm$ 0,086	-	-	-
37° C	mit 0,3 % Gluk. = 16,6 mmolar	(4) 1,055 $\pm$ 0,368	-	-	-
30° C	mit 0,3 % Gluk. = 16,6 mmolar	(6) 0,799 $\pm$ 0,166	(1) 1,156	(2) 0,630	(1) 1,517

() = Anzahl der Versuche

4. Beeinflussung der Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose oder C^{14} - β -Hydroxybuttersäure durch Agentien

In orientierenden Versuchen wurde geprüft, inwieweit die Methode geeignet ist, Stoffe zu untersuchen, welche die Decarboxylierung aus dem Fettsäure- oder Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen. Da eine Steigerung der $C^{14}O_2$ -Bildung aus einem Substrat einmal durch Verschiebung im metabolischen Gleichgewicht, zum anderen aber durch eine erhöhte Durchflußgeschwindigkeit der Substanz bedingt sein kann, sollte bei der Prüfung so vorgegangen werden, daß einmal die Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose ohne oder unter Anwesenheit inaktiver β -Hydroxybuttersäure, zum anderen in analogen Versuchen die Decarboxylierung aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure mit und ohne Anwesenheit inaktiver Glukose geprüft wird. Aus äußeren Gründen konnte bisher nicht bei allen von uns geprüften Substanzen dieser Forderung genügt werden.

a Körpereigene Stoffe

PO_4 -Ionen: Da in der normalen Tyrodelösung nur eine sehr geringe Konzentration von PO_4 -Ionen vorhanden ist, erschien uns zunächst wichtig festzustellen, ob die Decarboxylierungsrate durch den geringen PO_4 -Gehalt beeinträchtigt wird. Es zeigte sich in zwölf Versuchen deutlich, daß durch eine Erhöhung der PO_4 -Konzentration auf m/150 in den meisten Fällen eine Steigerung der Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose bis zu maximal 40 % des Ausgangswertes erfolgt. Bei Anwesenheit von β -Hydroxybuttersäure in der Nährlösung war in zwei Versuchen keine Steigerung zu beobachten.

Adrenalin:, das allein ebenfalls eine leichte Steigerung der Glukosedecarboxylierung zeigt, wird durch Persantin in seiner Wirkung verstärkt. (Abb. 16, S. 42). Es zeigt bei sehr starker Funktionssteigerung, die oft weit über 200 % des Ausgangswertes hinausging, eine auffallend geringe $C^{14}O_2$ -Steigerung aus C^{14} -Glukose. Sie liegt in der Regel zwischen 10 und 30 %. Nur in

einem Fall wurde eine 65%ige Steigerung beobachtet.

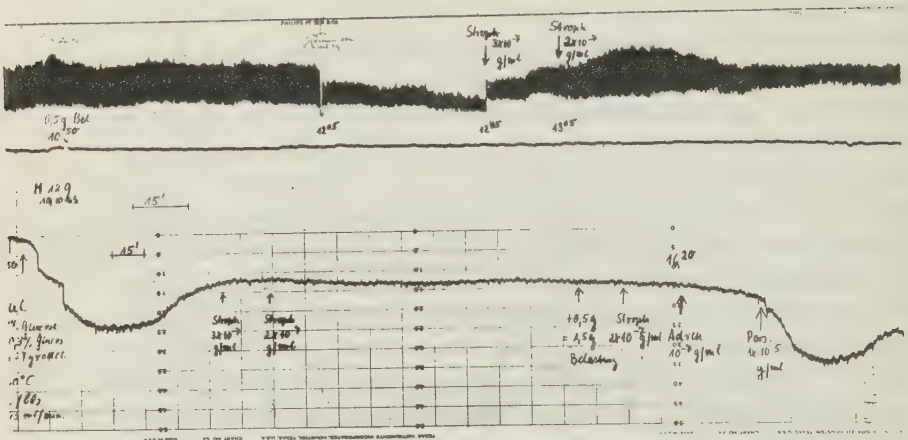


Abb. 16 : Strophanthinwirkung 5×10^{-7} g/ml Endkonzentration. Nur geringe Steigerung der Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose (0,3%, keine β -HBS in der Nährlösung). Nach Abklingen der Wirkung Erhöhung der Belastung von 0,5 auf 1,5 g. Erneute Gabe von Strophanthin 2×10^{-7} - nicht mehr auf der Funktionskurve sichtbar. Rascher Stillstand des Vorhofs nach Adrenalin 10^{-7} g/ml, dagegen leichte Steigerung der Decarboxylierung, die durch Persantin beträchtlich erhöht wird.

Kreatin steigert ebenfalls in 2 Versuchen in Konzentrationen von $2-5 \times 10^{-7}$ g/ml die Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose bis zu 70 %, in Anwesenheit von β -Hydroxybuttersäure etwas geringer. Die Decarboxylierung aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure wird nicht beeinflusst.

Adenosin zeigte nur eine geringe und unsichere Wirkung auf die C^{14} -Decarboxylierung. Maximal wurde eine Steigerung von 20 % beobachtet. Der β -Hydroxybuttersäurestoffwechsel wurde nicht beeinflusst.

Nicotinsäureamid , 5×10^{-6} g/ml, zeigte auf die C^{14} -Decarboxylierung von Glukose in Anwesenheit von β -Hydroxybuttersäure keine sichere Wirkung, auf die C^{14} -Fettsäuredecarboxylierung in Anwesenheit inaktiver Glukose wurde in zwei Versuchen eine leichte Steigerung bis zu maximal 30 % gesehen.

b Substrate

Succinat erhöht bei 50 mmol. die Decarboxylierung von C^{14} -Glukose um etwa 15 % auch unter Anwesenheit inaktiver β -Hydroxybuttersäure.

Glycerin steigert die C^{14} -Decarboxylierung von Glukose in Konzentrationen von 0,5 % beträchtlich (50 %). Bei Zugabe von 1 % findet sich eine leichte Steigerung der C^{14} - β -Hydroxybuttersäure-Decarboxylierung in Anwesenheit von Glukose.

c Fermentblocker

Natriumfluorid blockiert die Glykolyse und führt erwartungsgemäß in Konzentrationen von m/50 bis zu 80%iger Herabsetzung der Decarboxylierung von C^{14} -Glukose im Verlauf von 30 Minuten.

Malonat hemmt die Succinatdehydrogenase kompetitiv. Es findet sich eine Steigerung der Decarboxylierung der C^{14} -Glukose, die bis zu 200 % des Ausgangswertes betragen kann und ohne Absinken über 1 - 2 Stunden zu sehen ist. Bei Zusatz von inaktiver β -Hydroxybuttersäure ist diese Steigerung etwas geringer, maximal 100 %. (Abb. 17, S. 44).

C^{14} - β -Hydroxybuttersäure wird durch Malonat in seiner Decarboxylierung anfänglich kurz gesteigert (+40%) und sinkt dann auf etwa 20 % des Ausgangswertes ab. Dieses Beispiel zeigt, daß durch Malonat offensichtlich eine Verschiebung auf den Kohlenhydratstoffwechsel und dessen Decarboxylierung erfolgt. (Abb. 18, S.44)

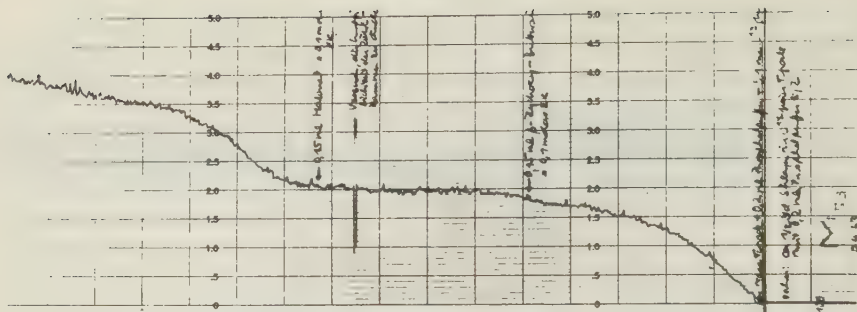


Abb. 17 : Gabe von Malonat 100 mmolar führt zu einer beträchtlichen Steigerung der Decarboxylierung von C^{14} -Glukose.

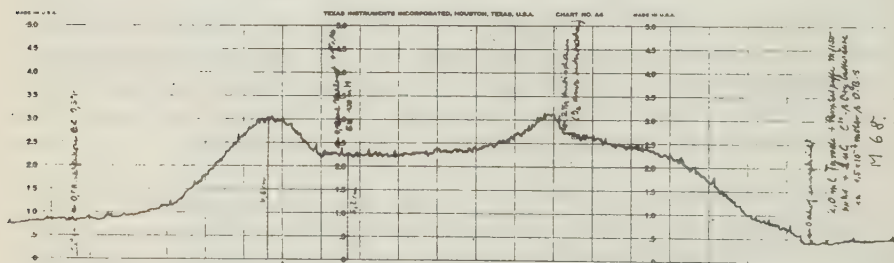


Abb. 18 : Einwirkung von Malonat auf die Decarboxylierung von C^{14} - β -Hydroxybuttersäure (15 mmolar). Zufuhr von 100 mmolar Malonat führt nach kurzem Anstieg der Decarboxylierung zu starkem Abfall bis weit unter das Ausgangsniveau.

α -Dinitrophenol führt zu einer Steigerung des Citronensäurezyklus unter gleichzeitiger Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Entsprechend wird auch in unseren Befunden eine Steigerung der Decarboxylierung beobachtet (+ 43 %).

d Pharmaka

Persantin: In früheren Versuchen (Schmid, Kunz, Siess) wurde bereits die deutliche Steigerung der Decarboxylierung von C^{14} -Glukose beobachtet. In 13 weiteren Versuchen konnte dies bestätigt werden. Es wurden hierbei Steigerungen bis zu 160 % des Ausgangswertes gefunden. Bei Zusatz inaktiver β -Hydroxybuttersäure oder bei der Decarboxylierung aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure sind ebenfalls Steigerungen nach Persantingabe zu beobachten, doch liegen diese niedriger als bei der Decarboxylierung reiner Glukose.

Intensain zeigt in einem Versuch eine geringe Steigerung der Glukosedecarboxylierung, die bei Anwesenheit inaktiver β -Hydroxybuttersäure fehlt.

Crataegutt wurde in alkoholfreier Ampullenlösung auf 5×10^{-6} g/ml Endkonzentration der Ausgangslösung verdünnt. In zwei Versuchen zeigte sich in dieser Konzentration eine abschwächende Wirkung auf die C^{14} -Decarboxylierung von Glukose. In einem Versuch mit C^{14} - β -Hydroxybuttersäure zeigte Crataegutt keine Wirkung.

Die Tabelle X auf Seite 46 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Wirkung der verschiedenen Substanzen auf die Decarboxylierung.

Tabelle X : Übersicht über die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Decarboxylierung

Substanz	Konzentration	Decarboxylierung aus:		
		C ¹⁴ -Glukose Bestandteile d. Nährlösg. Gluk. + β -HBS allein	C ¹⁴ - β -HBS Bestandteile d. Nährlösg. β -HBS allein	β -HBS + Gluk.
Körpereigene Stoffe				
PO ₄ pH 7,2	m/150	(12) + (40%)	(2) 0	
Kreatin	2-5x10 ⁻⁵ g/ml	(1) + (70%)	(1) 0	(1) 0
Adrenalin	0,1-5x10 ⁻⁶ "	(6) + (65%)	(3) + (40%)	(3) + (10%)
Adenosin	0,5-1x10 ⁻⁵ "	(7) + (20%)	(1) 0	(1) 0
Nicotinsäureamid	5x10 ⁻⁶ "	(1)(+) (4%)	(1)(+) (4%)	(2) + (30%)
Substrate				
Succinat	25 mmolar	{1} 0		
	50 "	{1} + (14%)	(1) + (13%)	
Glycerin	0,5 %	(2) + (50%)		(1) + (11%)
	1,0 %	(1) + (128%)		
	5,0 %			
Ferment- blocker				
Na-Fluorid	1/10-1/50 m	(2) - (80%)		
Malonat	50-100 mmolar	(17) + (200%)	(5) + (100%)	(1) + {40%} - (80%) 1/2 Std.
α -Dinitroph.	5x10 ⁻⁵ g/ml	(1) + (43%)		
Pharmaka				
Persantin (R)	2x10 ⁻⁵ g/ml	(13) + (163%)	(1) + (12%)	(2) - + (12%)
Intensain (R)	10 ⁻⁴ -10 ⁻⁵ "	(1) + (20%)	(1) 0	
Crataegutt	5x10 ⁻⁶ g/ml	(2) - (37%)	(2) 0	
	d. Stammlösg.			
Strophanthin	1-3x10 ⁻⁷ g/ml	(5) + (50%)	(5) + (25%)	

+	Steigerung des Stoffwechsels
-	Senkung "
0	keine Wirkung auf den Stoffwechsel
freie Felder	Wirkung nicht geprüft

IV Diskussion

1. Bestimmung der Leistung des Herzvorhofes

Die Werte, die im offenen (direkt übertragenen) und geschlossenen System (Rollenübertragung 1:1) gewonnen wurden, liegen in der gleichen Größenordnung von 5-10 cmg/min.. Die Werte schwanken von Vorhof zu Vorhof, da sowohl Frequenz als auch Amplitude deutliche Variationen zeigen. Die innere Reibung des Kugellagers und der Rollenübertragung geht in die Streubreite der Methode ein und ist rechnerisch aus dem Vergleich der Arbeit im offenen und geschlossenen System nicht zu erfassen. Bei der Berechnung der Arbeit könnte gegen die geringe Wegstrecke, die der Vorhof bei der Anspannung der Feder während seiner Kontraktion zurücklegt, ein Einwand erhoben werden. Ungenauigkeiten der Wegregistrierung könnten beträchtliche Streuungen der Arbeitswerte ergeben. Die Wegstrecke, die ein Vorhof bei normaler Belastung (500-1000 mg) zurücklegt, liegt zwischen 0,5 und 1,2 mm. Wie die Eichung der Feder und des Dehnungsmeßstreifens ergibt, kann diese Wegstrecke reproduzierbar mit großer Genauigkeit auf das Registrierpapier übertragen werden, so daß Änderungen von weniger als 1 % noch zu erfassen sind. Bei höchster Empfindlichkeit des Dehnungsmeßstreifens von 1×10^{-1} und einer Ablesegenauigkeit der registrierten Kontraktionsamplitude von 0,5 mm entspricht dies beispielsweise 0,006 mm Wegstrecke des Vorhofs oder 4 mg Spannungsänderung. Der Vorteil der Federregistrierung für die Arbeitsberechnung liegt auch darin, daß im Unterschied zur isotonischen Registrierung keine freien Schwingungen die Wegmessung beeinflussen.

2. Bestimmung der Decarboxylierung aus C¹⁴-markierter Glukose und β -Hydroxybuttersäure

Der Vorteil der Registrierung der Decarboxylierung als Maß für den Substratverbrauch liegt darin, daß es möglich ist festzustellen, inwieweit durch Pharmaka der Stoffwechsel verschiedener Substrate beeinflusst werden kann. Die Decarboxylierung

selbst liefert zwar keine direkt verwertbare Energie, doch ist bei der engen Beziehung zwischen Decarboxylierungs- und Dehydrierungsvorgängen im Citronensäurezyklus die $C^{14}O_2$ -Bildung ohne Zweifel ein Maß für den Umsatz einer C^{14} -markierten Substanz im Stoffwechsel. Wir glauben daher, aus den Decarboxylierungswerten der bisher verwendeten Substanzen Glukose und β -Hydroxybuttersäure die Berechnung der Energiegewinnung in Form von ATP herleiten zu können, ohne daß wir die Dehydrierung bzw. den O_2 -Verbrauch direkt gemessen haben. Ein Nachteil der Methode besteht darin, daß die Gesamt- CO_2 -Bildung, also einschließlich der inaktiven Decarboxylierung nicht mit erfaßt werden kann. Das scheitert daran, daß dem die Nährlösung durchperlegenden Gas 5 % CO_2 beigemischt werden müssen, um rasch ein Gleichgewicht herzustellen. Ohne CO_2 -Anteil im durchströmenden Gas war auch nach Stunden noch kein $C^{14}O_2$ -Plateau zu beobachten, da bei dem pH von 7,1 zuviel $C^{14}O_2$ in der Nährlösung verblieb. Aus diesem Grund ist es auch nicht möglich, Steigerungen oder Verminderungen von $C^{14}O_2$ und $C^{12}O_2$ als absolute oder relative Verschiebungen zu erfassen. Eine Beurteilung ist indirekt dadurch möglich, daß die gleiche Einwirkung einmal bei Anwesenheit von C^{14} -Glukose, das andere Mal bei C^{14} - β -Hydroxybuttersäure geprüft wird. Ist die Steigerung der Decarboxylierung nur bei C^{14} -Glukose, nicht dagegen bei markierter β -Hydroxybuttersäure zu beobachten, so handelt es sich um eine alleinige Steigerung des Kohlenhydratumsatzes; beobachtet man sie in beiden Fällen, so liegt eine Erhöhung des Gesamtumsatzes beider Substrate vor. Tritt eine Steigerung der C^{14} -Glukose-Decarboxylierung und eine Senkung derselben aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure auf, so handelt es sich um eine Verschiebung zum Kohlenhydratstoffwechsel unter Zurückdrängung des Fettsäurestoffwechsels. Schwierig wird die Beurteilung dadurch, daß aus C^{14} -Glukose sehr rasch markierte Metabolite des Fettsäurestoffwechsels entstehen und mit in die Verbrennung eingeschleust werden, so daß diese ebenfalls in die C^{14} -Decarboxylierung eingehen. Das gleiche gilt im umgekehrten Sinne für C^{14} - β -Hydroxybuttersäure. Unter dem Gedanken, diese aktiven Metaboliten im Gesamtumsatz soweit wie möglich zurückzudrängen, wurden

die inaktiven Komponenten des "Stoffwechselkonkurrenten" in zusätzlichen Versuchen den Lösungen im Überschuß zugesetzt. Es ist so anzunehmen, daß zum Beispiel bei der Verbrennung von C^{14} -Glukose unter gleichzeitiger Anwesenheit von inaktiver β -Hydroxybuttersäure im Überschuß die auf Nebenwegen entstehende aktive β -Hydroxybuttersäure und ihre Decarboxylierung durch den Überschuß inaktiver Substanz zurückgedrängt wird und ihr Anteil an der gemessenen $C^{14}O_2$ daher zu vernachlässigen ist. Im übrigen dürfte die Decarboxylierung aus diesen Seitenwegen nur wenige Prozent des Gesamtumsatzes des Hauptweges ausmachen.

Der Glukoseverbrauch, der sich aus der Decarboxylierung von C^{14} -Glukose errechnet, zeigt sich deutlich abhängig von der Außenkonzentration der Glukose in der Nährlösung. Er steigt von 0,05 % bis 0,4 % Glukoseaußenkonzentration an, wobei ab 0,2 % eine gewisse Sättigungsgrenze erreicht zu sein scheint, die bei 1,2 - 1,5 μ Mol Glukoseverbrauch/100 mg Vorhof/h liegt. Die Versuche in Abb. 13 sind an verschiedenen Vorhöfen gemacht, so daß hierbei die individuelle Streuung noch berücksichtigt werden muß. Der Glukoseverbrauch entspricht in der Größenordnung den Werten, die sich aus dem O_2 -Verbrauch in der Warburg-Apparatur am ruhenden, nicht arbeitenden Herzvorhof errechnen ließen (Kunz, Schmid, Siess). Mit derselben Versuchsanordnung durchgeführte enzymatische Glukoseverbrauchsbestimmungen konnten aus den bereits erwähnten Gründen nur bei niedrigen Glukosekonzentrationen durchgeführt werden. Die ermittelten Verbrauchswerte liegen jedoch bei beiden Bestimmungsmethoden in der gleichen Größenordnung.

Eine Steigerung dieser Grunddecarboxylierung durch Erhöhung der Vorspannung und damit Erhöhung der Arbeitsleistung war im Verhältnis zur Arbeitszunahme sehr gering und trat erst nach einer längeren Latenz von 30-60 Minuten ein. Sie beträgt nach unseren Beobachtungen meist nur wenige Prozent der Ausgangsdecarboxylierung. Auch elektrische Reizung des Vorhofs mit Frequenzerhöhung führt nur zu geringer Zunahme des Substratumsatzes. Die im folgenden beschriebene Decarboxylierungssteigerung nach Strophanthinzugabe ist bei prozentual größerer Leistungssteigerung ausge-

prägender. Der Nutzeffekt steigt aus diesen Gründen etwas an.

Bei der Einstellung der $C^{14}O_2$ -Decarboxylierung aus reiner Glukoselösung ist die Höhe der Decarboxylierung aus endogenen Fettsäuren nicht bekannt. Gab man nun definierte Mengen Fettsäure in Form inaktiver β -Hydroxybuttersäure im Überschuß zu, so fand sich kein einheitliches Verhalten der $C^{14}O_2$ -Decarboxylierung aus Glukose. In zwei Fällen kam es zu einem deutlichen Absinken ähnlich wie man es auch bei Senkung der spezifischen Aktivität durch Zugabe inaktiver Glukose beobachtet. In drei anderen Fällen sahen wir einen leichten Anstieg der Grunddecarboxylierung. Im umgekehrten Fall bei der Decarboxylierung aus C^{14} - β -Hydroxybuttersäure zeigte sich bei Anwesenheit von inaktiver Glukose ebenfalls ein Anstieg der $C^{14}O_2$ -Decarboxylierung mit zunehmender Außenkonzentration der β -Hydroxybuttersäure.

$C^{14}O_2$ aus	$C^{14}O_2$ aus
<u>16,6 mmol. C^{14}-Glukose</u>	16,6 mmol. inakt. Glukose
+ 30 mmol. inakt. β -HBS	+ <u>30 mmol. C^{14}-β-HBS</u>

0,434 μ Mol Glukose

1,156 μ Mol β -HBS

pro 100 mg Vorhof pro Stunde

Wie aus der Gegenüberstellung hervorgeht, ist die Decarboxylierungsstärke offensichtlich von der Konzentration des angebotenen Substrates abhängig. Sie überwiegt in diesem Fall bei der höher konzentrierten C^{14} - β -Hydroxybuttersäure. Bei alleiniger Gabe von C^{14} - β -Hydroxybuttersäure entspricht die Decarboxylierung in der Größenordnung dem Grad der Decarboxylierung äquimolarer C^{14} -Glukosemengen.

Daraus geht hervor, daß der Stoffumsatz im Herzen mit zunehmendem Substratangebot steigt, gleichgültig, ob dies von Kohlenhydrat- oder von Fettsäureanteilen oder von beiden erfolgt, bis eine gewisse Sättigungsgrenze erreicht ist. Da hierbei gleichzeitig ein Leistungsanstieg durch Steigerung der Kontraktionsamplitude oder durch Erhöhung der Frequenz nie in entsprechendem Maße beobachtet wird, sinkt zwangsläufig der Nutzeffekt,

der sich aus dem durch den Stoffwechselumsatz gebildet und dem durch die Kontraktionsarbeit verbrauchten ATP herleitet, noch weiter ab.

3. Beeinflussung der Arbeitsleistung des Herzvorhofes

Entsprechend früheren Untersuchungen am isotonisch arbeitenden Herzvorhofpräparat, zeigte sich auch bei halbisometrischer Registrierung, daß die größte Strophanthinwirkung mit einer Zunahme der Arbeitssteigerung bis zu 100 % und mehr auf dem Gipfel des Starling'schen Diagramms und jenseits davon im absteigenden Schenkel bei Belastungen von 3-5 g zu beobachten ist. Bei der üblichen Belastung von 500 mg ist die Arbeitssteigerung unter Strophanthin wohl deutlich, erreicht aber noch nicht ihr Optimum. Während sich in früheren Versuchen am isotonisch arbeitenden Präparat eine Dosiswirkungskurve, gemessen an der Kontraktionsamplitude, nicht aufstellen ließ, zeigt sich nun bei halbisometrischer Registrierung mit genauer Messung der Herzleistung eine deutliche Zunahme der Leistungssteigerung zwischen $0,5 \times 10^{-7}$ g/ml (noch keine Wirkung) und 2×10^{-7} g/ml Strophanthin. Unter höheren Strophanthindosen kommt es in diesem Versuch zu deutlicher Senkung der Leistung, die besonders bei gleichzeitig bestehender höherer Belastung deutlich wird (Abb. 11). Dies könnte einmal darauf beruhen, daß bei höherer Dosierung und stärkerer Belastung die toxische Wirkung des Strophanthins hervortritt, zum anderen handelt es sich möglicherweise bereits um einen Ermüdungseffekt des Vorhofs im Sinne eines Energiemangels, da in diesen Versuchen die höchsten Strophanthinkonzentrationen immer erst am Schluß geprüft wurden.

Frühere Untersuchungen zeigten, daß es bei stärkeren Belastungen, wie sie auch hier geprüft wurden, unter Strophanthin auch in nichttoxischen Dosen nach der positiv inotropen Wirkung zu einem Leistungsabfall unter ATP-Schwund kommt (Siess). Über die Wirkung von Herzglykosiden auf den Herzstoffwechsel liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die zusammenfassend von Wollenberger (1962) referiert wurden. Es geht daraus hervor, daß

unabhängig von der Kontraktionssteigerung, die unter Strophanthin früher als die Stoffwechselwirkung einsetzt (Lee, Yu und Burstein, 1960), eine Erhöhung des O_2 -Verbrauchs, ferner eine Erhöhung des Glukoseumsatzes, gemessen an der Decarboxylierung beobachtet wird. Auch ließ sich eine Abnahme der freien Glukose im Herzmuskelgewebe beobachten. Lee und Mitarbeiter fanden bei einer maximal um 500 % erhöhten Kontraktionsspannung etwa 40 Minuten nach Zugabe von Strophanthin eine Zunahme der Sauerstoffspannung am Papillarmuskel der Katze um 20 % (polarographische Registrierung). Bei späterem Übergang in Kontraktur stieg die O_2 -Aufnahme noch weiter an. Von Kien, Gomoll und Sherrod (1960) wird angenommen, daß die Herzglykoside ähnlich wie Insulin den Glukosestoffwechsel am Herzen durch Erleichterung des Glukosetransportes in die Herzmuskelzelle beschleunigen. Sie greifen damit einen Gedanken in ähnlicher Form auf, den Gremels bereits 1940 geäußert hat. Er glaubte, daß die vermehrte Glukoseaufnahme des Herzens unter Herzglykosiden durch eine Erhöhung der Empfindlichkeit des Herzmuskels gegen Spuren von Insulin zustande kommt. Wollenberger sah 1953 am Hundeherzen eine Verstärkung der C^{14} -Glukosedecarboxylierung, die aber nicht mit einer verstärkten Glukoseaufnahme verbunden war, sondern mit einem äquivalenten Abfall der Milchsäurebildung einherging. Strophanthin beschleunigt die Oxydation von C^{14} -Laktat zu $C^{14}O_2$, hat aber keine Wirkung auf C^{14} -Pyruvat.

Unsere Befunde stehen mit den bisherigen Beobachtungen durchaus im Einklang. Die Kontraktionssteigerung ist auch nach unseren Ergebnissen unabhängig vom Stoffwechsel und immer früher zu sehen als die Zunahme der $C^{14}O_2$ -Bildung. Die Erhöhung der Decarboxylierung zum Zeitpunkt des Kontraktionsmaximums ist fast durchweg prozentual geringer als die Leistungssteigerung. Die Berechnung des Nutzeffektes unserer Präparate vor und nach Strophanthin zeigt, daß bei einem Normalwert von maximal 5-10 % und verschiedenen starkem Anstieg von Kontraktions- und Stoffwechselleistung der Nutzeffekt so wenig verschoben wird, daß seine Änderung in der Streubreite der Methode bleibt. Die zur Verfügung stehende Verbrennungsenergie in Form von ATP ist nach den Befunden an un-

seren Präparaten gegenüber der geleisteten Arbeit in sehr hohem Überschuß vorhanden. Die Stoffwechselbefunde sind in Übereinstimmung mit Wollenberger zunächst nicht mit der Steigerung der Kontraktionsleistung zu erklären; sie sind sicher nicht die Ursache, aber auch ebenso sicher nicht sekundäre Folge, da sie auch am ruhenden Muskel (Wollenberger) beobachtet werden. Zur Frage, ob die gesteigerte C^{14} -Decarboxylierung auf einer Erhöhung des intrazellulären Stoffwechsels oder einer verstärkten Permeation der Glukose in die Zelle beruht, können unsere Versuche bei verschiedenen Glukosekonzentrationen etwas aussagen: wir sahen bei einer Glukosekonzentration von 0,1 %, die ohne Strophanthin zu keinem optimalen Glukoseverbrauch führte, unter Strophanthin eine Steigerung bis fast zur gleichen Höhe wie bei 0,3 % Glukose. Wenn die Decarboxylierung, wie als sicher angenommen werden kann, bei 0,1 % Außenkonzentration dadurch begrenzt ist, daß zu wenig Glukose in die Zelle diffundiert, so kann dies nur bedeuten, daß unter Strophanthin die Zellpermeabilität für Glukose erhöht wird.

Schwerer zu erklären ist der Befund, daß bei gleichzeitiger Anwesenheit von inaktiver β -Hydroxybuttersäure im Überschuß diese vermehrte Einschleusung von Glukose bis zum Zeitpunkt des Kontraktionsmaximums nicht ebenfalls beobachtet wird. Man könnte sich vorstellen, daß durch die Verbrennung der inaktiven β -Hydroxybuttersäure die C^{14} -Decarboxylierung aus Glukose zurückgedrängt ist. Tatsächlich ließ sich eine solche Zurückdrängung in zwei Versuchen zeigen, doch fanden wir in anderen eine Zunahme der C^{14} -Decarboxylierung bei gleichzeitiger Anwesenheit von inaktiver β -Hydroxybuttersäure. Zur endgültigen Klärung müßten hier noch Versuche der Einwirkung von Strophanthin auf die Decarboxylierung von C^{14} - β -Hydroxybuttersäure durchgeführt werden. Die Wirkung auf die Leistungssteigerung ist in diesen Versuchen nicht einheitlich zu erklären. Auffallend ist, daß diese bei hohen Glukosekonzentrationen sehr niedrig ist, wenn inaktive β -Hydroxybuttersäure im Überschuß vorhanden ist und ansteigt, wenn die Glukosekonzentration absinkt, also gerade umgekehrt wie bei den Versuchen in reiner Glukoselösung. Die einzige Deutungsmög-

lichkeit, sofern überhaupt aus den wenigen Versuchen eine Hypothese aufgebaut werden darf, sehen wir darin, daß bei gleichzeitiger Anwesenheit von β -Hydroxybuttersäure und Glukose der Stoffwechsel möglicherweise über die Membran durch Einschleusen der beiden Substanzen so beeinflußt wird, daß die Strophanthinwirkung auf die Kontraktilität und die Glukoseeinschleusung nicht mehr zur Auswirkung kommen kann.

Ähnlich wie Lee und Mitarbeiter einen gesteigerten O_2 -Verbrauch sahen auch wir bei toxischem Stillstand nach höheren Strophanthindosen noch einen weiteren Anstieg der Decarboxylierung. Dies steht mit früheren Befunden (Siess) in Einklang, daß der Herzmuskel zum Zeitpunkt des toxischen Strophanthin-Stillstandes nicht tot ist, sondern nach Auswaschen mit frischer Nährlösung und einer Erholungszeit wieder Spontanrhythmik zeigt und auf Strophanthin und Adrenalin erneut ansprechbar ist. Dies zeigt vielleicht am besten, daß die Strophanthinwirkung auf die Kontraktilität und den Stoffwechsel nicht ursächlich miteinander zusammenhängen muß.

Die Versuche zur Beeinflussung der Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose und C^{14} - β -Hydroxybuttersäure zeigen, daß es möglich ist, auf diese Weise Stoffwechseleinflüsse auf den Herzmuskel zu untersuchen. Auffallend bei den bisher untersuchten Stoffen ist, daß eine Beeinflussung der Decarboxylierung der Glukose offensichtlich in stärkerem Maße möglich ist als eine solche der C^{14} - β -Hydroxybuttersäure. Hier liegen weitere Untersuchungsaufgaben für zukünftige Versuchsreihen.

V Zusammenfassung

1. Es wird eine Versuchsanordnung beschrieben, die an isolierten Meerschweinchenherzvorhöfen erlaubt, bei gleichzeitiger Registrierung der Leistung die jeweils decarboxylierte Substratmenge aus C^{14} -markierten Substanzen des Kohlenhydrat-, Fett- oder Eiweißstoffwechsels zu bestimmen und ihre Beeinflußbarkeit durch Pharmaka zu prüfen.
2. Geprüft wurde die Abhängigkeit der Leistung des Herzvorhofs von der Ausgangsspannung und der Einfluß auf die $C^{14}O_2$ -Decarboxylierung von Glukose, die prozentual wesentlich geringer ansteigt als die Leistung.
3. Für Strophanthin wurde eine Dosiswirkungskurve aufgestellt und der Leistungszuwachs bei verschiedenen Belastungen entsprechend dem Starling'schen Dehnungs-Leistungs-Diagramm bestimmt. Die stärkste Leistungssteigerung findet sich erst am überlasteten Herzvorhofpräparat.
4. Die Decarboxylierung aus C^{14} -Glukose und C^{14} - β -Hydroxybuttersäure steigt mit zunehmender Außenkonzentration im untersuchten Bereich an. Eine Sättigungsgrenze ist bei Konzentrationen von 15-30 mmolar für beide Substanzen erreicht.
Strophanthin steigert die Glukose-Decarboxylierung bereits im Bereich nicht optimaler Glukoseaußenkonzentrationen, so daß eine gesteigerte Permeation unter Strophanthin als Ursache der Decarboxylierungssteigerung angenommen werden muß. Bei gleichzeitiger Anwesenheit inaktiver β -Hydroxybuttersäure ist diese Stoffwechselwirkung von Strophanthin nicht so ausgeprägt.
5. Kontraktions- und Stoffwechselwirkung von Strophanthin sind nach diesen Untersuchungen zeitlich und größenmäßig unabhängig voneinander. Auch bei Kontraktur des Muskels geht die Stoffwechselsteigerung weiter. Der Herzmuskel ist zu diesem

Zeitpunkt nicht tot; der systolische Stillstand ist bis zu einem gewissen Grad reversibel.

6. Der Herzvorhof verbraucht entsprechend der molaren Außenkonzentration die angebotenen Substanzen Glukose oder β -Hydroxybuttersäure. Der Substratverbrauch steigert sich bis zu einer gewissen Sättigungsgrenze bei Zunahme der Konzentration der einzelnen oder beider Stoffe in der Nährlösung.
7. In orientierenden Versuchen wurde eine Reihe von Substanzen in ihrer Wirkung auf Herzleistung und Stoffwechsel mit dieser Methode geprüft.

Wollenberger, A.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Exp. Path. u. Pharm. 219, 408
(1953)

Wollenberger, A. and Karsh,
M. L.

J. Pharmacol exp. Ther. 105,
477 (1962)

Lebenslauf

Am 11. September 1936 wurde ich als zweites Kind des Kaufmannes und Buchbindermeisters Otto E. Müller und seiner Frau Gertrud geb. Riedel in Glauchau geboren. Mit meinem Bruder zusammen wuchs ich im Elternhaus auf.

Von 1942 bis 1950 besuchte ich die Lehngrundschule, anschließend die Georg-Agricola-Oberschule in Glauchau, an der ich im Juli 1954 das Abitur bestand.

Da meine Bewerbung zum Medizinstudium in Leipzig abgelehnt wurde, nahm ich an einem 1-jährigen Sonderlehrgang für Abiturienten an der Wirtschaftsschule Wilmersdorf in Berlin-Halensee teil. Nach Abschluß dieser Ausbildung arbeitete ich von Mai 1956 an als kaufmännische Angestellte in Hamburg. Dieser Beruf entsprach jedoch nicht meinen Vorstellungen, so daß ich mich nach 2-jähriger Tätigkeit entschloß, doch noch Medizin zu studieren. Vorher absolvierte ich im Winterhalbjahr 1958/59 einen Ergänzungslehrgang für SBZ-Abiturienten in Hamburg und konnte im Sommersemester 1959 das Studium an der Universität Hamburg aufnehmen. Nach bestandenen Vorphysikum im April 1960 setzte ich die Ausbildung in Marburg fort und legte hier im Juli/August 1961 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im 2. klinischen Semester schrieb ich mich an der Universität Köln ein, anschließend kehrte ich nach Marburg zurück, wo ich im Februar 1965 das Medizinische Staatsexamen beendete.

Während des klinischen Studiums in Marburg führte ich die Experimente zu der vorliegenden Arbeit am Pharmakologischen Institut der Universität aus und schloß dieselbe im Dezember 1963 ab.

Carin Müller

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Hamburg: Bautzmann, Bondy, Heyns, Horstmann, Kosswig,
Mevius, Meyer, Müller, Neuert, Remy, Staube-
sand.

in Köln: Achenbach, Bachmann, Goebel, Heberer, Höffken,
Hoffmann, Kaufmann, Knipping, Polemann, Ru-
dolph, Schümmelfeder, Schulten, Zipf.

in Marburg: Ammon, Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Braun-
Falco, Bücher, Dittrich, Eggstein, Exner, Fran-
ke, Gedigk, Golenhofen, Groß, Hamm, Hartmann,
Hensel, Heß, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Hu-
ber, Jacob, Lang, Linneweh, Mann, Martini, Marx,
Maurath, du Mesnil de Rochemont, Müller, Neu-
bauer, Niessing, Nieth, Oehme, Oksche, Petry,
Prinz, Poetschke, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid,
Schmitz, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess,
Stein, Stender, Straub, Streicher, Stutte, Wür-
terle.

